

ADICCIÓN AL JUEGO PATOLÓGICO



Iudopatía

Dr. Fernando Rodríguez de Fonseca.

Coordinador de la Red de Trastornos Adictivos-Instituto de Salud Carlos III.

Unidad de Gestión Clínica de Salud Mental. Instituto IBIMA.

Laboratorio de Neuropsicofarmacología. Hospital Regional Universitario de Málaga.

Introducción: historia y definicion del problema

“Todavía, cuando me acerco a la sala de juego, aunque haya dos habitaciones de por medio, casi siento un calambre al oír el tintín de las monedas desparramadas.” Así describe Fedor Dostoievski las sensaciones del protagonista de **“El Jugador”** (publicada en 1867), una de las obras literarias más famosas que tiene como tema central el juego y sus terribles consecuencias cuando esta actividad se convierte en el eje central de la vida de un individuo. En sus páginas se despliegan todos los problemas que el juego patológico genera, **retratándose uno a uno los criterios establecidos para su diagnostico como adicción comportamental, la primera en ser reconocida por la Asociación Americana de Psiquiatría¹**, (ver Tabla 1). La obra, no sólo se anticipa en 150 años al diagnóstico clínico, sino que **aborda con una lucidez escalofriante, problemas como el comienzo temprano del juego en los menores: “Vi que muchas mamás empujaban adelante a sus hijas, jovencitas inocentes y elegantes de quince o dieciséis años, y les daban unas monedas de oro para enseñarlas a jugar. La señorita ganaba o perdía sonriendo y se marchaba tan satisfecha.” Si consideramos que hoy día las plataformas tecnológicas de internet, especialmente los teléfonos móviles, han permitido que los adolescentes entren en el mundo del juego sin ningún control, con el apoyo económico indirecto e inconsciente de sus progenitores, las palabras de Dostoievski dejarían de escandalizarnos para obligarnos a reflexionar sobre este importantísimo fenómeno económico, social y médico.**

CRITERIOS DSM-V PARA EL JUEGO PATOLÓGICO (Gambling Disorder 312.31 (F63.0))

1. Preocupación por el juego:

- Preocupación por revivir experiencias pasadas de juego.
- Compensar ventajas entre competidores o planificar la próxima “aventura”.
- Pensar formas de conseguir dinero con el que jugar.

2. Necesidad de jugar con cantidades crecientes de dinero para conseguir el grado de excitación deseado.

3. Fracaso repetido de los esfuerzos para controlar, interrumpir o detener el juego.

4. Inquietud o irritabilidad cuando intenta interrumpir o detener el juego.

5. Utilización del juego como vía de escape de los problemas o de alivio del malestar emocional.

6. Intentos repetidos de recuperar el dinero perdido.

7. Engaña a los miembros de la familia, terapeutas u otras personas para ocultar el grado de implicación con el juego.

8. Se han arriesgado o perdido relaciones interpersonales significativas, trabajo y oportunidades educativas o profesionales debido al juego.

9. Apoyo económico reiterado por parte de la familia y de los amigos.

Tabla 1



El juego patológico o ludopatía es una adicción comportamental, y **es la única entidad reconocida como tal en el DSM-5 en epígrafe "trastornos relacionados con drogas y adicciones"**^{1,2}.

Inicialmente considerado como un trastorno de control de impulsos, ahora es reconocida como una trastorno adictivo que incluye tanto el uso problemático como el patológico, desarrollándose ambos como un continuo evolutivo de gravedad creciente. **Su impacto como problema de salud pública, reflejado en el elevado coste personal y social que genera, el deterioro de la salud y la elevada prevalencia de comorbilidad psiquiátrica, y las altas tasas de suicidio entre los jugadores,** han hecho que emerja una conciencia política sobre el abordaje de esta adicción². Como reflejo de esta situación cabe destacar en nuestro país la creación de una **Dirección General de Ordenación de Juego**, dependiente de la Secretaría de Estado de Hacienda (www.ordenacionjuego.es), que incluye el desarrollo y publicación desde 2015 de un estudio sobre prevalencia, comportamiento y características de los usuarios de juegos de azar en España.

La gravedad del problema, la emergencia de las plataformas de apuestas por internet accesibles por tecnología móvil, y la creciente incidencia del problema en adolescentes y adultos jóvenes, ha motivado que se la incluya en la estrategia nacional sobre adicciones, por lo que el Plan Nacional sobre Drogas comenzará a trabajar sobre el juego patológico^{3,4}.

Epidemiología

Los problemas ocasionados por el juego patológico están presentes en todas las culturas, y en términos generales entre un 0,2% y un 5,3% de la población adulta desarrollará en algún momento este trastorno a lo largo de su vida^{2,5}. La prevalencia en el último año es muy variable y depende de los países en los que se estudie, siendo Noruega el país con menor prevalencia (0,2%) y Hong Kong (China) donde la prevalencia es más alta (5,3%). En España, el último informe oficial publicado con datos del año 2016³, indica que la prevalencia a lo largo de la vida es del 0,9% para el juego patológico, del 1% para el juego problemático y del 4,4 % de usuarios en riesgo. La prevalencia en el último año es del 0,3% para el juego patológico y del 0,6 % para el juego problemático.

Estas cifras son muy parecidas a las estadounidenses que son del 0,4% para la ludopatía. En los **adolescentes españoles**, de entre 14 y 17 años de edad, el juego patológico tiene prevalencias en el último año mucho mayor del 1,2%, **triplicando la de la población adulta**, lo que indica la magnitud del problema que se avecina. En Estados Unidos estas cifras superan el 2% de la población adolescente⁴⁻⁷.



Los factores de riesgo identificados para el juego patológico son múltiples, destacando algunas características socio-demográficas como:



- pertenecer al género masculino,
- juventud,
- vivienda habitual en barrios o entornos desfavorecidos, o con bajo estatus socioeconómico.

Otros factores relevantes identificados incluyen:

- la exposición temprana al juego,
- la disponibilidad y accesibilidad al mismo,
- la presencia de comorbilidad psiquiátrica y de trastornos por uso de sustancias,
- maltrato infantil o antecedentes familiares de ludopatía.

Estos factores se agrupan en fenotipos diferentes que han llevado a proponer la existencia de **tres tipos de jugadores**:

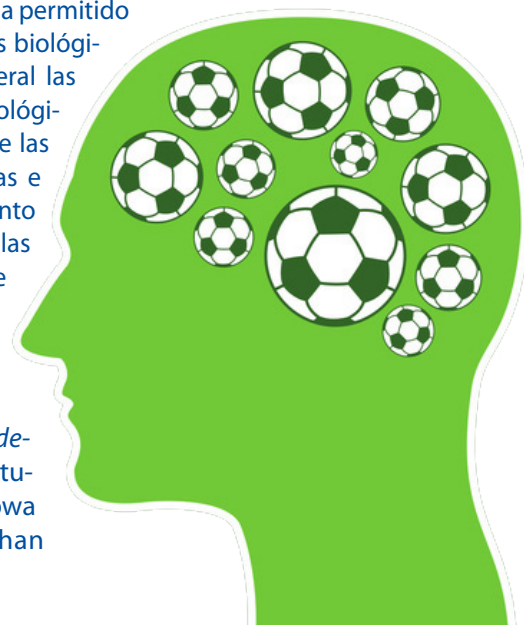
- Jugadores con “condicionamiento comportamental” sin antecedentes premórbidos y cuya clínica está directamente relacionada con el deterioro de la toma de decisiones derivada de la exposición al juego.
- Jugadores “vulnerables emocionalmente”, que serían similares a los anteriores pero con antecedentes de trastorno afectivo anterior a la ludopatía, e historial familiar con antecedentes de eventos adversos o traumáticos.

- Jugadores “antisociales e impulsivos” caracterizados por presentar rasgos de personalidad impulsiva, antisocial, déficits de atención, y alta prevalencia de comorbilidades adictivas^{2,8}.

Bases biológicas

Existe un consenso en los estudios realizados sobre las bases fisiopatológicas del trastorno de juego patológico^{2,8}. Las principales alteraciones observadas se centran en un núcleo de procesos alterados que incluyen los procesos neurobiológicos de toma de decisiones, la presencia de conductas impulsivas, la búsqueda de sensaciones, la presencia de procesos cognitivos distorsionados, y una alteración marcada de la sensibilidad a la gratificación. Todos estos procesos han podido ser modelados en animales de experimentación, lo que ha permitido investigar los mecanismos biológicos subyacentes. En general las conductas de juego patológico son más complejas que las de consumo de sustancias e implican un procesamiento cognitivo proyectado a las expectativas, cuya base fundamental recae en la actividad de la corteza prefrontal.

En el caso de la *toma de decisiones de riesgo*, los estudios realizados con el Iowa Gambling Test (IGT), han



permitido establecer que una alteración en la toma de decisiones identificada con este instrumento, es predictiva de juego patológico. Este test puede modelarse en roedores, y los estudios realizados han identificado al córtex prefrontal (en especial al orbitofrontal) y a los sistemas monoaminérgicos ascendentes, como principales contribuyentes a la toma de decisiones de riesgo. La neurotransmisión dopaminérgica es un elemento central en la toma de decisiones de riesgo, siendo los receptores D1 y D2 favorecedores de la misma y el receptor D3, ubicado principalmente en los circuitos de la amígdala ampliada y el núcleo accumbens, un elemento protector^{8,9}.

Esta actividad dopaminérgica se exagera ante la novedad, lo que ayuda a entender el rasgo de **búsqueda de sensaciones nuevas** que presentan con frecuencia los pacientes. La transmisión serotoninérgica o la noradrenérgica, estudiadas de modo aislado, parece no afectar a la toma de decisiones, pero sí modulan la contribución dopaminérgica. Además de los sistemas monoaminérgicos ascendentes, un elemento fundamental es la pérdida de función o el deterioro ejecutivo mediado por el cortex orbitofrontal que conduce a la toma de decisiones de riesgo.

La **impulsividad** es un factor adicional y los estudios vuelven a identificar a los sistemas dopaminérgico, noradrenérgico, y especialmente al serotoninérgico en la emergencia de las conductas impulsivas (sobre todo en la elección impulsiva), poniendo de manifiesto la utilidad de los inhibidores de recaptación de serotonina en estos modelos animales. Estos estudios han identificado que un desequilibrio en la relación entre noradrenalina y dopamina durante el desarrollo, puede alterar la emergencia de estas conductas impulsivas, lo que entronca con la elevada prevalencia de trastorno de déficit de atención en jugadores patológicos.

Respecto a las **distorsiones cognitivas**, como la creencia de que la perseverancia en el juego llevará a la solución del problema, o la percepción errónea de que el premio estuvo a punto de llegar cuando el número o la imagen premiadas están cercanas al de la apuesta, se han identificado alteraciones significativas tanto en el cortex prefrontal ventromedial como en el insular, así como en el estriado ventral, lo que sugiere que las inferencias erróneas refuerzan tomas de decisiones erróneas como la perseverancia en el juego^{2,8,9}.



Diagnóstico y clínica asociada

El diagnóstico de juego patológico se realiza en base a la identificación de criterios diagnósticos específicos propuestos por la Asociación Americana de Psiquiatría, que se muestran en la tabla 1. **El juego patológico o ludopatía** podría diagnosticarse en un **paciente que muestre una conducta de juego persistente y desadaptativa**, tal y como se reflejaría en la presencia de 4 o más de los síntomas expuestos en la tabla 1, en los últimos 12 meses, y siempre que dicha conducta no se explique mejor en el ámbito de un episodio de manía. Se han propuesto muchos instrumentos para este diagnóstico, aunque en la actualidad se recomienda el uso de instrumentos de cribado rápido, muchos de ellos disponibles como plataformas online, de entre los que destaca el Brief Problem Gambling Screen (BPGS), capaz de detectar con rapidez cualquier nivel de gravedad del juego patológico^{2,10}. Ha habido intentos de desarrollar escalas similares en español, como el publicado recientemente por el grupo de Marta Labrador (<http://www.psicothema.com/psicothema.asp?id=2>) pero que requieren de una validación clínica más extensa que ya está reconocida para el BPGS. Una vez diagnosticado, es muy relevante realizar una buena exploración psiquiátrica y neuropsicológica para fenotipar al paciente en base a criterios como la presencia de comorbilidad psiquiátrica, ya que el **50% de los diagnosticados de juego patológico presentan trastorno afectivo**, el **41% ansiedad**, el **61% algún trastorno de personalidad** y el **78% trastorno por uso de alcohol** en algún momento de sus vidas. Es recomendable la evaluación de rasgos de personalidad y un buen conocimiento de la historia biográfica y de los sucesos adversos durante la infancia.

Respecto a identificación de pruebas objetivas capaces de contribuir al diagnóstico, además de la evaluación con el test de juego de Iowa, se han propuesto la monitorización vía EEG o fMRI, y la medición de biomarcadores plasmáticos como el BDNF capaces de proporcionar medidas adicionales de gravedad y susceptibles de ser usadas en el futuro para una mejor estratificación de los pacientes¹¹⁻¹³.

Abordaje terapéutico y prevención

Terapéutica:

En la actualidad, la terapia cognitivo-conductual es la terapia más aceptada para el trastorno por juego patológico, ya que no existe ninguna especialidad farmacéutica específicamente aprobada para este trastorno, de modo que su uso deberá siempre asociarse a algún tipo de psicoterapia^{2,14,15}. **La terapia cognitivo-conductual reduce la sintomatología del juego, en especial la frecuencia de juego, y por tanto reduce las pérdidas económicas.** Es especialmente **válida para corregir las distorsiones cognitivas aunque** el tratamiento específico de estas distorsiones solamente, **no es suficiente para conseguir una remisión del problema.**



La **entrevista motivacional ha demostrado** también **ser eficaz** tanto **a corto como a largo plazo**.

Respecto a la farmacoterapia y debido a la complejidad de los procesos afectados por el juego patológico, como la heterogeneidad de los pacientes, la presencia de comorbilidades psiquiátricas o de uso de sustancias, no existe una recomendación única. El **tratamiento se debe personalizar** en base al fenotipo clínico. Se han probado antidepresivos, en especial SSRI y bupropion, litio (cuando existe asociación de juego patológico y trastorno bipolar tipo 2), topiramato o antagonistas opiodes. Los fármacos recomendados no tienen un fuerte soporte de estudios de ensayo clínico debido a la dificultad para completar estos estudios, siendo los antagonistas opiodes naltrexona y nalmefene los que están dando mejores resultados. En general es necesario realizar estudios clínicos más amplios y con seguimiento de un número suficiente de pacientes en plazos superiores a los actuales de 12 semanas.

Prevención:

La prevención en el ámbito del juego patológico es hoy en día una prioridad, en especial si consideramos que **la población adolescente tiene prevalencias más altas** que la adulta, y que tienen **una accesibilidad altísima, favorecida por las plataformas de telefonía móvil**.

Se han propuesto dos alternativas:

- los programas basados en la consecución de la abstinencia
- los de reducción de daños.

Los primeros utilizan el concepto de que los menores no pueden hacer actividades ilegales y los segundos pretenden reducir las consecuencias negativas del juego.



Existe un debate político al respecto y el consenso es que lo factible es desarrollar intervenciones sobre conductas de riesgo en adolescentes de modo integrado que incluyan el juego como tal. Sin embargo, los estudios de intervención en el ámbito escolar adolecen todavía de una metodología estándar, por lo que es difícil evaluar su eficacia, ni llegar a un consenso sobre cuál es la mejor intervención.



Se está evaluando la posibilidad de desarrollar herramientas de intervención preventiva utilizando plataformas de internet/telefonía móvil, ante la dificultad para conseguir que los adolescentes participen en estos programas preventivos^{16,17}.

Conclusiones

El juego patológico es un **problema en expansión, agravado por** la accesibilidad creciente a las plataformas de **juego online**, y con una especial incidencia en **varones jóvenes**.

Es la **única adicción comportamental reconocida** y se presenta con varios fenotipos clínicamente diferenciables. En el proceso diagnóstico hay que considerar los factores de **comorbilidad**, especialmente **psiquiátrica** y de uso de sustancias, en especial el alcohol. Aunque la intervención terapéutica recomendable para el juego patológico es la terapia cognitivo-conductual, hay que considerar siempre el **tratamiento de dichas comorbilidades** como una meta deseable, sin olvidar las medidas preventivas necesarias, en especial entre la población adolescente.

1. American Psychiatric Association. 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5 (5th ed.) Washington, DC, American Psychiatric Association
2. Nautiyal KM, Okuda M, Hen R, Blanco C. Gambling disorder: an integrative review of animal and human studies. *Ann NY Acad Sci.* 2017 Apr;1394(1):106-127.
3. doi: 10.1111/nyas.13356.<http://www.ordenacionjuego.es/es/estudio-prevalencia>
4. http://www.pnsd.msssi.gob.es/pnsd/estrategiaNacional/docs/180209_ESTRATEGIA_N.ADICIONES_2017-2024__aprobada_CM.pdf
5. Floros GD, Siomos K, Fisoun V, Geroukalis D. Adolescent online gambling: the impact of parental practices and correlates with online activities. *J Gamb Stud.* 2013 Mar;29(1):131-50.
6. González-Roz A, Fernández-Hermida JR, Weidberg S, Martínez-Loredo V, Secades-Villa R. Prevalence of Problem Gambling Among Adolescents: A Comparison Across Modes of Access, Gambling Activities, and Levels of Severity. *J Gamb Stud.* 2017 Jun;33(2):371-382.
7. Floros GD. Gambling disorder in adolescents: prevalence, new developments, and treatment challenges. *Adolesc Health Med Ther.* 2018 Mar 2;9:43-51.
8. Grant JE, Odlaug BL, Chamberlain SR. Neural and psychological underpinnings of gambling disorder: A review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016 Feb 4;65:188-93.
9. van Holst RJ, Sescousse G, Janssen LK, Janssen M, Berry AS, Jagust WJ, Cools R. Increased Striatal Dopamine Synthesis Capacity in Gambling Addiction. *Biol Psychiatry.* 2017 Jun 16. pii: S0006-3223(17)31672-4.
10. Lee JY, Park SM, Kim YJ, Kim DJ, Choi SW, Kwon JS, Choi JS. Resting-state EEG activity related to impulsivity in gambling disorder. *J Behav Addict.* 2017 Sep 1;6(3):387-395.
11. Meng YJ, Deng W, Wang HY, Guo WJ, Li T, Lam C, Lin X. Reward pathway dysfunction in gambling disorder: A meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *Behav Brain Res.* 2014 Dec 15;275:243-51.
12. Choi SW, Shin YC, Mok JY, Kim DJ, Choi JS, Suk-Hyun Hwang S. Serum BDNF levels in patients with gambling disorder are associated with the severity of gambling disorder and Iowa Gambling Task indices. *J Behav Addict.* 2016 Mar;5(1):135-139.
13. Dowling NA, Merkouris SS, Manning V, Volberg R, Lee SJ, Rodda SN, Lubman DI. Screening for problem gambling within mental health services: a comparison of the classification accuracy of brief instruments. *Addiction.* 2017 Dec 23. doi: 10.1111/add.14150.
14. Choi SW, Shin YC, Kim DJ, Choi JS, Kim S, Kim SH, Youn H. Treatment modalities for patients with gambling disorder. *Ann Gen Psychiatry.* 2017 Apr 28;16:23.
15. Pickering D, Keen B, Entwistle G, Blaszczyński A. Measuring treatment outcomes in gambling disorders: a systematic review. *Addiction.* 2018 Mar;113(3):411-426.
16. Chóliz M, Saiz-Ruiz J. Regulating gambling to prevent addiction: more necessary now than ever. *Adicciones.* 2016 Jun 15;28(3):174-81.
17. Donati MA, Primi C, Chiesi F. Prevention of problematic gambling behavior among adolescents: testing the efficacy of an integrative intervention. *J Gamb Stud.* 2014 Dec;30(4):803-18

APALOX comprimidos bucodispersables EFG. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. *Apalox 10 mg comprimidos bucodispersables:* Cada comprimido contiene 10 mg de aripiprazol. **Excipiente con efecto conocido:** Cada comprimido contiene 2,970 mg de aspartamo (E951). *Apalox 15 mg comprimidos bucodispersables:* Cada comprimido contiene 15 mg de aripiprazol. **Excipiente con efecto conocido:** Cada comprimido contiene 4,455 mg de aspartamo (E951). **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimidos bucodispersables. **DATOS CLÍNICOS.** Indicaciones terapéuticas. Tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes de 15 años o más. Tratamiento de los episodios maníacos moderados o severos en pacientes con trastorno bipolar I y prevención de nuevos episodios maníacos en adultos. Tratamiento hasta 12 semanas de los episodios maníacos moderados o severos del Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más. **Posología y forma de administración.** **Posología. Adultos.** *Esquizofrenia:* dosis recomendada de inicio 10 ó 15 mg/día con una dosis de mantenimiento de 15 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas. La dosis máxima diaria no debe exceder 30 mg/día. *Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I:* dosis de inicio recomendada: 15 mg administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas en monoterapia o terapia combinada. 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/ Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más:* la dosis recomendada es 10 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas. El tratamiento debe 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 no está recomendado en pacientes con esquizofrenia menores de 15 años debido a datos insuficientes sobre seguridad y eficacia. **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. **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. 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. Insuficiencia renal. No es necesario un ajuste de dosis. Pacientes de edad avanzada. La eficacia de aripiprazol en el tratamiento de esquizofrenia y trastorno bipolar I en pacientes de 65 años y más no ha sido establecida. Debido a una mayor sensibilidad en esta población se debe considerar una dosis inicial menor si lo justifican los factores clínicos. Fumadores. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes fumadores. Ajuste de la dosis debido a interacciones. Cuando se administra conjuntamente aripiprazol con potentes inhibidores de CYP3A4 o CYP2D6, debe reducirse la dosis de aripiprazol. Cuando se deje el tratamiento conjunto con inhibidores de CYP3A4 o CYP2D6, la dosis de aripiprazol debe ser aumentada. Cuando se administra conjuntamente aripiprazol con potentes inductores de CYP3A4, la dosis de aripiprazol debe aumentarse. Cuando se deje el tratamiento combinado con inductores de CYP3A4 la dosis de aripiprazol debe entonces reducirse a la dosis recomendada. Forma de administración. Los comprimidos de aripiprazol se administran por vía oral. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** La mejoría clínica del paciente durante el tratamiento antipsicótico, puede tardar entre varios días a algunas semanas. Los pacientes deben estar estrechamente controlados durante este periodo. **Tendencias suicidas.** Debe realizarse una supervisión estrecha de los pacientes de alto riesgo cuando son tratados con antipsicóticos. Los datos en pediatría son insuficientes para evaluar este riesgo en pacientes más jóvenes (por debajo de 18 años de edad). **Alteraciones cardiovasculares.** Aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes que presentan enfermedad cardiovascular conocida enfermedad cerebrovascular, condiciones en las que puede predisponerse a pacientes a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia, y tratamiento con medicamentos antihipertensivos) o hipertensión. Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con aripiprazol, así como tomarse las correspondientes medidas preventivas. **Prolongación del intervalo QT.** En ensayos clínicos de aripiprazol, la incidencia de la prolongación del intervalo QT fue comparable al placebo. Como con otros antipsicóticos, aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes con historia familiar de prolongación del intervalo QT. **Discinesia tardía.** En ensayos clínicos se han notificado casos poco frecuentes de discinesia durante el tratamiento con aripiprazol. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente tratado con aripiprazol, se debe considerar una reducción de dosis o la interrupción del tratamiento. **Otros síntomas extrapiramidales.** En ensayos

clínicos pediátricos de aripiprazol se observó acatisia y parkinsonismo. Si aparecen signos y síntomas de otros SEP en un paciente tratado con aripiprazol, se debe considerar una reducción de dosis y una estrecha monitorización clínica. **Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM).** En ensayos clínicos se han notificado casos raros de SNM durante el tratamiento con aripiprazol. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disrritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir un aumento de creatina fosfoquinasa, mioglobinuria (rhabdomiólisis), e insuficiencia renal aguda. También se han notificado elevaciones de la creatina fosfoquinasa y rhabdomiólisis no necesariamente asociadas con el SNM. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta una fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, todos los antipsicóticos, incluyendo aripiprazol deben ser interrumpidos. **Convulsiones.** Se debe utilizar aripiprazol con precaución en pacientes epilépticos o con historia de convulsiones. **Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia.** **Aumento de mortalidad.** En tres ensayos controlados con placebo de aripiprazol en pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a la enfermedad de Alzheimer, los pacientes tratados con aripiprazol presentaron mayor riesgo de muerte comparado con placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular o infecciosa. **Reacciones adversas cerebrovasculares.** En los mismos ensayos, se notificaron reacciones adversas cerebrovasculares, incluyendo casos con desenlace fatal. En total, en estos ensayos, un 1,3 % de los pacientes tratados con aripiprazol notificaron reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con un 0,6 % de los pacientes tratados con placebo. Aripiprazol no está indicado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia. **Hiperloquemia y diabetes mellitus.** Se ha notificado hiperloquemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo aripiprazol. Se debe prestar atención a los signos y síntomas de hiperloquemia (como poliipsia, poliuria, polifagia y debilidad), en pacientes tratados con antipsicóticos, incluyendo aripiprazol, y se debe monitorizar regularmente en pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes mellitus por el empeoramiento del control de glucosa. **Hipersensibilidad.** Al igual que otros medicamentos pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad con aripiprazol, caracterizadas por síntomas alérgicos. **Aumento de peso.** El aumento de peso ha sido notificado en la post-comercialización entre pacientes a los que se les prescribe aripiprazol. Si el aumento de peso es clínicamente significativo, debe considerarse la reducción de dosis. **Disfagia.** Dismotilidad esofágica y aspiración han sido asociadas con el tratamiento de antipsicóticos incluyendo aripiprazol. Aripiprazol y otros medicamentos antipsicóticos deben ser utilizados con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración. **Adicción al juego.** Se han notificado casos post-comercialización de adicción al juego entre pacientes tratados con aripiprazol, independientemente de si estos pacientes tenían antecedentes. El riesgo puede ser mayor en pacientes con antecedentes de adicción al juego y deben ser controlados cuidadosamente. **Fenilcetonúricos.** Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina. **Los pacientes con co-morbilidad asociada al TDAH.** A pesar de la alta frecuencia de co-morbilidad asociada al Trastorno Bipolar I y al TDAH, los datos de seguridad sobre el uso concomitante de aripiprazol y estimulantes son muy escasos; por lo tanto, debe tenerse extrema precaución cuando estos medicamentos son co-administrados. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Debido al antagonismo del receptor α_1 adrenérgico, aripiprazol puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos. Se debe utilizar aripiprazol con precaución cuando se utilice en combinación con alcohol u otros medicamentos de acción central, ya que se solapan las reacciones adversas como la sedación. Debe utilizarse con precaución la administración concomitante de aripiprazol con otros medicamentos que produzcan prolongación del intervalo QT o trastornos electrofisiológicos. **Interacción de otros medicamentos con aripiprazol.** **Famotidina,** reduce la tasa de absorción de aripiprazol, pero se considera que este efecto no es clínicamente significativo. **Quinidina y otros inhibidores de CYP2D6.** En un ensayo clínico en sujetos sanos, un potente inhibidor de CYP2D6 (quinidina) aumentó el AUC de aripiprazol en 107 %, mientras que la C max no varió. El AUC y la C max de dehidroaripiprazol, el metabolito activo, disminuyeron un 32 % y un 47 %, respectivamente. La dosis de aripiprazol se debe reducir a la mitad de la dosis prescrita si se administra aripiprazol conjuntamente con quinidina. Otros potentes inhibidores de CYP2D6, como fluoxetina o paroxetina, posiblemente tengan efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis. **Ketoconazol y otros inhibidores de CYP3A4.** ketoconazol aumentó el AUC y la C max de aripiprazol en 63 % y 37 %, respectivamente. Aumentó el AUC y la C max de dehidroaripiprazol en 77 % y 43 %, respectivamente. Cuando se considere la administración concomitante de ketoconazol u otro potente inhibidor CYP3A4 con aripiprazol el posible beneficio debe estar por encima del posible riesgo para el paciente. Si se administra ketoconazol junto con aripiprazol, la dosis de aripiprazol se debe reducir a la mitad de la dosis prescrita. Con otros potentes inhibidores de CYP3A4 como itraconazol e inhibidores de la proteasa VIH,

se pueden esperar efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis. En caso de interrupción del inhibidor CYP2D6 ó CYP3A4, se debe aumentar la dosis de aripiprazol hasta el nivel anterior a la iniciación del tratamiento concomitante. **Carbamazepina y otros inductores de CYP3A4.** Después de una administración concomitante con carbamazepina, un potente inductor de CYP3A4, la Cmax y AUC para aripiprazol fueron 68 % y 73 % más bajas, respectivamente. Del mismo modo, la Cmax y el AUC para dehidroaripiprazol después de la coadministración de carbamazepina fueron 69 % y 71 % más bajas, respectivamente, que las de un tratamiento con aripiprazol sólo. La dosis de aripiprazol debe ser duplicada cuando se administra conjuntamente con carbamazepina. De otros potentes inductores de CYP3A4 (rifampicina, rifabutin, fenitoína, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina y Hierba de San Juan (Hypericum perforatum) se deben esperar efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, aumentos similares de dosis. En cuanto se suspendan los inductores potentes de CYP3A4 la dosis de aripiprazol debe ser reducida a la dosis recomendada. **Valproato y litio.** No se han encontrado cambios clínicamente significativos si se administra conjuntamente aripiprazol con valproato o litio. **Síndrome serotoninérgico.** Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico en pacientes en tratamiento con aripiprazol y tratamiento concomitante con otros medicamentos serotoninérgicos como ISRS/IRSN, o con medicamentos conocidos por aumentar las concentraciones de 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 (dextrometorfano), CYP2C9 (warfarina), CYP2C19 (omeprazol) y CYP3A4 (dextrometorfano). Además aripiprazol y dehidroaripiprazol no modifican el metabolismo mediado por CYP1A2, *in vitro*. 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. **Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** Debido a información de seguridad insuficiente en humanos y datos inciertos en estudios de reproducción animal, este medicamento no debe utilizarse en el embarazo, y a menos que el beneficio esperado justifique claramente un riesgo potencial en el feto. **Lactancia.** Aripiprazol se excreta en la leche materna humana. Se debe advertir a las pacientes que no den el pecho si están tomando aripiprazol. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Al igual que con otros antipsicóticos, los pacientes deben tener cuidado al utilizar máquinas pesadas, incluyendo vehículos a motor, hasta que tengan la certeza de que aripiprazol no les afecta negativamente. Algunos pacientes pediátricos con Trastorno Bipolar I tienen una mayor incidencia de somnolencia y fatiga. **Reacciones adversas.** La frecuencia de reacciones adversas listadas a continuación se definen siguiendo la siguiente clasificación: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). **Trastornos de la sangre y del sistema linfático.** *Frecuencia no conocida:* Leucopenia, Neutropenia, Trombocitopenia. **Trastornos del sistema inmunológico.** *Frecuencia no conocida:* Reacción alérgica (p. ej., reacción anafiláctica, angioedema, incluyendo inflamación de la lengua, edema de la lengua, edema del rostro, prurito o urticaria). **Trastornos endocrinos.** *Poco frecuentes:* Hiperprolactinemia. *Frecuencia no conocida:* Coma diabético hiperosmolar, Cetoacidosis diabética, Hiperglucemia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** *Frecuentes:* Diabetes mellitus. *Poco frecuentes:* Hiperglucemia. *Frecuencia no conocida:* Hiponatremia, Anorexia, Peso disminuido, Ganancia de peso. **Trastornos psiquiátricos.** *Frecuentes:* Insomnio, Ansiedad, Inquietud. *Poco frecuentes:* Depresión, Hipersexualidad. *Frecuencia no conocida:* Intento de suicidio, ideación suicida y suicidio consumado, Juego patológico, Agresividad, Agitación, Nerviosismo. **Trastornos del sistema nervioso.** *Frecuentes:* Trastorno extrapiramidal, Temblor, Cefalea, Sedación, Somnolencia, Mareo, Acetasia. *Poco frecuentes:* Discinesia tardía, Distonía. *Frecuencia no conocida:* Síndrome neuroléptico maligno, (SNM), Convulsión del gran mal, Síndrome serotoninérgico, Trastornos del habla. **Trastornos oculares.** *Frecuentes:* Visión borrosa. *Poco frecuentes:* Diplopía. **Trastornos cardíacos.** *Poco frecuentes:* Taquicardia. *Frecuencia no conocida:* Muerte súbita inexplicable, Torsades de pointes, Prolongación del intervalo QT, Arritmia ventricular, Parada cardíaca, Bradicardia. **Trastornos vasculares.** *Poco frecuentes:* Hipotensión ortostática. *Frecuencia no conocida:* Tromboembolismo venoso (incluyendo embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda), Hipertensión, Síncope. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.** *Poco frecuentes:* Hipo. *Frecuencia no conocida:* Neumonía por aspiración, Laringoespasma, Espasmo orofaríngeo. **Trastornos gastrointestinales.** *Frecuentes:* Estreñimiento, Dispepsia, Náuseas, Hipersecreción salival, Vómitos. *Frecuencia no conocida:* Pancreatitis, Disfagia, Diarrea, Molestia abdominal, Molestias en el estómago. **Trastornos hepato biliares.** *Frecuencia no conocida:* Insuficiencia hepática, Hepatitis, Ictericia, Aumento de alanina aminotransferasa (ALT), Aumento de aspartato aminotransferasa (AST), Aumento de la gamma glutamil transferasa (GGT), Aumento de la fosfatasa alcalina. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** *Frecuencia no conocida:* Erupción, Reacción de fotosensibilidad, Alopecia, Hiperhidrosis. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.** *Frecuencia no conocida:* Rabdomiólisis, Mialgia, Rigidez. **Trastornos renales y urinarios.** *Frecuencia no conocida:* Incontinencia urinaria, Retención urinaria. **Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales.** *Frecuencia no co-*

nocida: Síndrome de supresión de fármacos en neonatos. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama.** *Frecuencia no conocida:* Priapismo. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** *Frecuentes:* Fatiga. *Frecuencia no conocida:* Trastorno de la regulación de la temperatura (p. ej., hipotermia, pirexia), Dolor torácico, Edema periférico. **Exploraciones complementarias.** *Frecuencia no conocida:* Glucosa elevada en sangre, Hemoglobina glicosilada aumentada, Fluctuación de la glucosa en sangre, Creatinfosfoquinasa en sangre elevada. **Población pediátrica. Esquizofrenia en adolescentes de 15 años o más.** Las siguientes reacciones se manifestaron con más frecuencia en adolescentes que en los adultos que recibieron aripiprazol: somnolencia/sedación y trastorno extrapiramidal fueron notificadas como muy frecuentes, y sequedad de boca, aumento del apetito, e hipotensión ortostática fueron notificados como frecuentes. 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 y en hombres fue 29,5 % y 48,3 %, respectivamente. **Episodios maniacos en el Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más.** La frecuencia y el tipo de efectos indeseables en adolescentes con Trastorno Bipolar I fueron similares a los de los adultos excepto por las siguientes reacciones: *muy frecuentes:* somnolencia, trastorno extrapiramidal, acetasia y fatiga; *frecuentes:* dolor abdominal superior, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de peso, aumento del apetito, fasciculaciones musculares y disquinesia. Los siguientes efectos indeseables tuvieron una posible relación de dosis respuesta; trastorno extrapiramidal y acetasia. 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 y en hombres fue 28,0 % y 53,3 %, respectivamente. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **Sobredosis. Signos y síntomas.** Se ha identificado sobredosis aguda involuntaria o voluntaria con aripiprazol, en pacientes adultos con dosis de hasta 1260 mg sin ningún desenlace fatal. Los signos y síntomas observados incluyeron letargia, aumento de la presión sanguínea, somnolencia, taquicardia, náuseas, vómitos, y diarrea. Además, se han recibido informes de sobredosis involuntaria accidental con solo aripiprazol (hasta 195 mg) en niños sin ningún desenlace fatal. Los signos y síntomas médicos potencialmente graves notificados incluyeron somnolencia, pérdida del conocimiento transitorio y síntomas extrapiramidales. **Manejo de una sobredosis.** El tratamiento de la sobredosis debe concentrarse en una terapia de sostén, manteniendo una adecuada aireación, oxigenación y ventilación, y tratamiento sintomático. Se debe empezar inmediatamente la monitorización cardiovascular y se debe incluir la monitorización electrocardiográfica continua para detectar posibles arritmias. **Carbón activado** (50 g) administrado una hora después de aripiprazol, disminuyó la C max en 41 % y el AUC de aripiprazol en el 51 %. **Hemodialisis** es improbable que sea útil en el tratamiento de la sobredosis dado que aripiprazol presenta una fuerte unión a proteínas plasmáticas. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Maltosa, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Croscopolidona, Aspartamo, Etil vainillina, Óxido de hierro rojo (E172) (para Aripiprazol 10 mg), Óxido de hierro amarillo (E172) (para Aripiprazol 15 mg), Estearato de magnesio. **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar en el empaque original para protegerlo de la humedad. **Naturaleza y contenido del envase.** Los comprimidos bucodispersables se acondicionan en blisters de Poliamida/Al/PVC-Al. Tamaños de envase: Los comprimidos se acondicionan en blisters de Poliamida/Al/PVC-Al. **Tamaños de envase:** Se presenta en envases de 14 y 28 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Laboratorios Alter, S.A.- Mateo Iruiria, 30 - 28036 Madrid (España). **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsable por el S.N.S. Visado de inspección en mayores de 75 años. Aportación reducida: CICERO. **PRESENTACIONES Y PVP:** Apaloz 10 mg: envase de 28 comprimidos bucodispersables (PVP IVA: 56,36 €). Apaloz 15 mg: envase de 28 comprimidos bucodispersables (PVP IVA: 84,53 €). Noviembre 2016 (V1).

APALAZ comprimidos EFG. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. **Apaloz 5 mg comprimidos:** Cada comprimido contiene 5 mg de aripiprazol. **Excipiente con efecto conocido:** Cada comprimido contiene 46,9 mg de lactosa monohidrato. **Apaloz 10 mg comprimidos:** Cada comprimido contiene 10 mg de aripiprazol. **Excipiente con efecto conocido:** Cada comprimido contiene 93,8 mg de lactosa monohidrato. **Apaloz 15 mg comprimidos:** Cada comprimido contiene 15 mg de aripiprazol. **Excipiente con efecto conocido:** Cada comprimido contiene 140,7 mg de lactosa monohidrato. **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimidos. La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido. **DATOS CLÍNICOS.** Indicaciones terapéuticas. Tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes de 15 años o más. Tratamiento de los episodios maníacos moderados o severos en pacientes con trastorno bipolar I y prevención de nuevos episodios maníacos en adultos. Tratamiento hasta 12 semanas de los episodios maníacos moderados o severos del Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más. **Posología y forma de administración.** Posología. **Adultos. Esquizofrenia:** dosis recomendada de inicio 10 ó 15 mg/día con una dosis de mantenimiento de 15 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas. La dosis máxima diaria no debe exceder 30 mg/día. **Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I:** dosis de inicio recomendada: 15 mg administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas en monoterapia o terapia combinada. 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/ Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más:** la dosis recomendada es 10 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas. El tratamiento debe 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 mg sin exceder la dosis máxima diaria de 30 mg. Aripiprazol no está recomendado en pacientes con esquizofrenia menores de 15 años debido a datos insuficientes sobre seguridad y eficacia. **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. **Tics asociados con el trastorno de Tourette:** no se ha establecido la seguridad y eficacia de aripiprazol en niños y adolescentes entre 6 y 18 años. Insuficiencia hepática. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, los datos disponibles son insuficientes para establecer recomendaciones. Insuficiencia renal. No es necesario un ajuste de dosis. Pacientes de edad avanzada. La eficacia de aripiprazol en el tratamiento de esquizofrenia y trastorno bipolar I en pacientes de 65 años y más no ha sido establecida. Debido a una mayor sensibilidad en esta población se debe considerar una dosis inicial menor si lo justifican los factores clínicos. Fumadores. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes fumadores. Ajuste de la dosis debido a interacciones. Cuando se administra conjuntamente aripiprazol con potentes inhibidores de CYP3A4 o CYP2D6, debe reducirse la dosis de aripiprazol. Cuando se deje el tratamiento conjunto con inhibidores de CYP3A4 ó CYP2D6, la dosis de aripiprazol debe ser aumentada. Cuando se administra conjuntamente aripiprazol con potentes inductores de CYP3A4, la dosis de aripiprazol debe aumentarse. Cuando se deje el tratamiento combinado con inductores de CYP3A4 la dosis de aripiprazol debe entonces reducirse a la dosis recomendada. Forma de administración. Los comprimidos de aripiprazol se administran por vía oral. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** La mejoría clínica del paciente durante el tratamiento antipsicótico, puede tardar entre varios días a algunas semanas. Los pacientes deben estar estrechamente controlados durante este periodo. **Tendencias suicidas.** Debe realizarse una supervisión estrecha de los pacientes de alto riesgo cuando son tratados con antipsicóticos. Los datos en pediatría son insuficientes para evaluar este riesgo en pacientes más jóvenes (por debajo de 18 años de edad). **Alteraciones cardiovasculares.** Aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes que presentan enfermedad cardiovascular conocida enfermedad cerebrovascular, condiciones en las que puede predisponerse a pacientes a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia, y tratamiento con medicamentos antihipertensivos) o hipertensión. Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con aripiprazol, así como tomarse las correspondientes medidas preventivas. **Prolongación del intervalo QT.** Como con otros antipsicóticos, aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes con historia familiar de prolongación del intervalo QT. **Discinesia tardía.** En ensayos clínicos se han notificado casos poco frecuentes de discinesia durante el tratamiento con aripiprazol. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente tratado con aripiprazol, se debe considerar una reducción de dosis o la interrupción del tratamiento. **Otros síntomas**

extrapiramidales. En ensayos clínicos pediátricos de aripiprazol se observó acatisia y parkinsonismo. Si aparecen signos y síntomas de otros SEP en un paciente tratado con aripiprazol, se debe considerar una reducción de dosis y una estrecha monitorización clínica. **Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM).** En ensayos clínicos se han notificado casos raros de SNM durante el tratamiento con aripiprazol. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir un aumento de creatina fosfoquinasa, mioglobulinuria (rhabdomiólisis), e insuficiencia renal aguda. También se han notificado elevaciones de la creatina fosfoquinasa y rhabdomiólisis no necesariamente asociadas con el SNM. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta una fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, todos los antipsicóticos, incluyendo aripiprazol deben ser interrumpidos. **Convulsiones.** Se debe utilizar aripiprazol con precaución en pacientes epilépticos o con historia de convulsiones. **Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia. Aumento de mortalidad.** En tres ensayos controlados con placebo de aripiprazol en pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a la enfermedad de Alzheimer, los pacientes tratados con aripiprazol presentaron mayor riesgo de muerte comparado con placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular o infecciosa. **Reacciones adversas cerebrovasculares.** En los mismos ensayos, se notificaron reacciones adversas cerebrovasculares, incluyendo casos con desenlace fatal. En total, en estos ensayos, un 1,3 % de los pacientes tratados con aripiprazol notificaron reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con un 0,6 % de los pacientes tratados con placebo. Aripiprazol no está indicado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia. **Hiperglucemia y diabetes mellitus.** Se ha notificado hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo aripiprazol. Se debe prestar atención a los signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad), en pacientes tratados con antipsicóticos, incluyendo aripiprazol, y se debe monitorizar regularmente en pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes mellitus por el empeoramiento del control de glucosa. **Hipersensibilidad.** Al igual que otros medicamentos pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad con aripiprazol, caracterizadas por síntomas alérgicos. **Aumento de peso.** El aumento de peso ha sido notificado en la post-comercialización entre pacientes a los que se les prescribe aripiprazol. Si el aumento de peso es clínicamente significativo, debe considerarse la reducción de dosis. **Disfagia.** Dismotilidad esofágica y aspiración han sido asociadas con el tratamiento de antipsicóticos incluyendo aripiprazol. Aripiprazol y otros medicamentos antipsicóticos deben ser utilizados con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración. **Adicción al juego.** Se han notificado casos post-comercialización de adicción al juego entre pacientes tratados con aripiprazol, independientemente de si estos pacientes tenían antecedentes. El riesgo puede ser mayor en pacientes con antecedentes de adicción al juego y deben ser controlados cuidadosamente. **Los pacientes con co-morbilidad asociada al TDAH.** A pesar de la alta frecuencia de co-morbilidad asociada al Trastorno Bipolar I y al TDAH, los datos de seguridad sobre el uso concomitante de aripiprazol y estimulantes son muy escasos; por lo tanto, debe tenerse extrema precaución cuando estos medicamentos son co-administrados. **Lactosa.** Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Aripiprazol puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos. Se debe utilizar aripiprazol con precaución cuando se utilice en combinación con alcohol u otros medicamentos de acción central, ya que se solapan las reacciones adversas como la sedación. Debe utilizarse con precaución la administración concomitante de aripiprazol con otros medicamentos que produzcan prolongación del intervalo QT o trastornos electrofisiológicos. **Interacción de otros medicamentos con aripiprazol.** **Famotidina,** redunda la tasa de absorción de aripiprazol, pero se considera que este efecto no es clínicamente significativo. **Quinidina y otros inhibidores de CYP2D6.** Un potente inhibidor de CYP2D6, quinidina, aumentó el AUC de aripiprazol en 107 %, mientras que la C max no varió. El AUC y la C max de dehidroaripiprazol, el metabolito activo, disminuyeron un 32 % y un 47 %, respectivamente. La dosis de aripiprazol se debe reducir a la mitad de la dosis prescrita si se administra aripiprazol conjuntamente con quinidina. Otros potentes inhibidores de CYP2D6, como fluoxetina o paroxetina, posiblemente tengan efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis. **Ketoconazol y otros inhibidores de CYP3A4.** ketoconazol aumentó el AUC y la C max de aripiprazol en 63 % y 37 %, respectivamente. Aumentó el AUC y la C max de dehidroaripiprazol en 77 % y 43 %, respectivamente. Cuando se considere la administración concomitante de ketoconazol u otro potente inhibidor CYP3A4 con aripiprazol el posible beneficio debe estar por encima del posible riesgo para el paciente. Si se administra ketoconazol junto con aripiprazol, la dosis de aripiprazol se debe reducir a la mitad de la dosis prescrita. Con otros potentes inhibidores de CYP3A4 como itraconazol e inhibidores de la proteasa VIH,

se pueden esperar efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis. En caso de interrupción del inhibidor CYP2D6 ó CYP3A4, se debe aumentar la dosis de aripiprazol hasta el nivel anterior a la iniciación del tratamiento concomitante. **Carbamazepina y otros inductores de CYP3A4.** Después de una administración concomitante con carbamazepina, un potente inductor de CYP3A4, la C_{max} y AUC para aripiprazol fueron 68 % y 73 % más bajas, respectivamente. La dosis de aripiprazol debe ser duplicada cuando se administra conjuntamente con carbamazepina. De otros potentes inductores de CYP3A4 (rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina y Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) se deben esperar efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, aumentos similares de dosis. En cuanto se suspendan los inductores potentes de CYP3A4 la dosis de aripiprazol debe ser reducida a la dosis recomendada. **Valproato y litio.** No se han encontrado cambios clínicamente significativos si se administra conjuntamente aripiprazol con valproato o litio. **Síndrome serotoninérgico.** Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico en pacientes en tratamiento con aripiprazol y tratamiento concomitante con otros medicamentos serotoninérgicos como ISRS/IRSN, o con medicamentos conocidos por aumentar las concentraciones de 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 (dextrometorfano), CYP2C9 (warfarina), CYP2C19 (omeprazol) y CYP3A4 (dextrometorfano). Además aripiprazol y dehidroaripiprazol no modifican el metabolismo mediado por CYP1A2, *in vitro*. 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. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. 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. Lactancia. Aripiprazol se excreta en la leche materna humana. Se debe advertir a las pacientes que no den el pecho si están tomando aripiprazol. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Al igual que con otros antipsicóticos, los pacientes deben tener cuidado al utilizar máquinas peligrosas, incluyendo vehículos a motor, hasta que tengan la certeza de que aripiprazol no les afecta negativamente. Algunos pacientes pediátricos con Trastorno Bipolar I tienen una mayor incidencia de somnolencia y fatiga. **Reacciones adversas.** La frecuencia de reacciones adversas listadas a continuación se definen siguiendo la siguiente clasificación: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). **Trastornos de la sangre y del sistema linfático.** Frecuencia no conocida: Leucopenia, Neutropenia, Trombocitopenia. **Trastornos del sistema inmunológico.** Frecuencia no conocida: Reacción alérgica (p. ej., reacción anafiláctica, angioedema, incluyendo inflamación de la lengua, edema de la lengua, edema del rostro, prurito o urticaria). **Trastornos endocrinos.** Poco frecuentes: Hiperprolactinemia. Frecuencia no conocida: Coma diabético hiperosmolar, Cetoacidosis diabética, Hiperglucemia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Frecuentes: Diabetes mellitus. Poco frecuentes: Hiperglucemia. Frecuencia no conocida: Hiponatremia, Anorexia, Peso disminuido, Ganancia de peso. **Trastornos psiquiátricos.** Frecuentes: Insomnio, Ansiedad, Inquietud. Poco frecuentes: Depresión, Hipersexualidad. Frecuencia no conocida: Intento de suicidio, ideación suicida y suicidio consumado, Juego patológico, Agresividad, Agitación, Nerviosismo. **Trastornos del sistema nervioso.** Frecuentes: Trastorno extrapiramidal, Temblor, Cefalea, Sedación, Somnolencia, Mareo, Acatasia. Poco frecuentes: Discinesia tardía, Distrofia. Frecuencia no conocida: Síndrome neuroléptico maligno, (SNM), Convulsión del gran mal, Síndrome serotoninérgico, Trastornos del habla. **Trastornos oculares.** Frecuentes: Visión borrosa. Poco frecuentes: Diplopia. **Trastornos cardíacos.** Poco frecuentes: Taquicardia. Frecuencia no conocida: Muerte súbita inexplicable, Torsades de pointes, Prolongación del intervalo QT, Arritmia ventricular, Parada cardíaca, Bradicardia. **Trastornos vasculares.** Poco frecuentes: Hipertensión ortostática. Frecuencia no conocida: Tromboembolismo venoso (incluyendo embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda), Hipertensión, Síncope. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.** Poco frecuentes: Hipo. Frecuencia no conocida: Neumonía por aspiración, Laringoespasma, Espasmo orofaríngeo. **Trastornos gastrointestinales.** Frecuentes: Estreñimiento, Dispepsia, Náuseas, Hipersecreción salival, Vómitos. Frecuencia no conocida: Pancreatitis, Disfagia, Diarrea, Molestia abdominal, Molestias en el estómago. **Trastornos hepato biliares.** Frecuencia no conocida: Insuficiencia hepática, Hepatitis, Ictericia, Aumento de alanina aminotransferasa (ALT), Aumento de aspartato aminotransferasa (AST), Aumento de la gamma glutamil transferasa (GGT), Aumento de la fosfatasa alcalina. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Frecuencia no conocida: Erupción, Reacción de fotosensibilidad, Alopecia, Hipерhidrosis. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.** Frecuencia no conocida: Rabdomiolisis, Mialgia, Rigidez. **Trastornos renales y urinarios.** Frecuencia no conocida: Incontinencia urinaria, Retención urinaria. **Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales.** Frecuencia no conocida: Síndrome de supresión de fármacos en neonatos. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama.** Frecuencia no conocida: Priapismo. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.**

Frecuentes: Fatiga. **Frecuencia no conocida:** Trastorno de la regulación de la temperatura (p. ej., hipotermia, pirexia), Dolor torácico, Edema periférico. **Exploraciones complementarias.** Frecuencia no conocida: Glucosa elevada en sangre, Hemoglobina glicosilada aumentada, Fluctuación de la glucosa en sangre, Creatinfosfina en sangre elevada. **Población pediátrica.** **Esquizofrenia en adolescentes de 15 años o más.** Las siguientes reacciones se manifestaron con más frecuencia en adolescentes que en los adultos que recibieron aripiprazol: somnolencia/sedación y trastorno extrapiramidal fueron notificadas como muy frecuentes, y sequedad de boca, aumento del apetito, e hipertensión ortostática fueron notificadas como frecuentes. 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 y en hombres fue 29,5 % y 48,3 %, respectivamente. **Episodios maniaco en el Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más.** La frecuencia y el tipo de efectos indeseables en adolescentes con Trastorno Bipolar I fueron similares a los de los adultos excepto por las siguientes reacciones: muy frecuentes: somnolencia, trastorno extrapiramidal, acatasia y fatiga; frecuentes: dolor abdominal superior, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de peso, aumento del apetito, fasciculaciones musculares y disquinesia. Los siguientes efectos indeseables tuvieron una posible relación de dosis respuesta; trastorno extrapiramidal y acatasia. 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 y en hombres fue 28,0 % y 53,3 %, respectivamente. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **Sobredosis.** Signos y síntomas. Se ha identificado sobredosis aguda en adultos con dosis de hasta 1260 mg sin ningún desenlace fatal. Los signos y síntomas fueron: 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 incluyeron somnolencia, pérdida del conocimiento transitorio y síntomas extrapiramidales. **Manejo de una sobredosis.** Terapia de sostén, manteniendo una adecuada aireación, oxigenación y ventilación, y tratamiento sintomático. Se debe empezar inmediatamente la monitorización cardiovascular y se debe incluir la monitorización electrocardiográfica continua para detectar posibles arritmias. **Carbón activado** (50 g) administrado una hora después de aripiprazol, disminuyó la C_{max} en 41 % y el AUC de aripiprazol en el 51 %. **Hemodiálisis.** Es improbable que sea útil en el tratamiento de la sobredosis dado que aripiprazol presenta una fuerte unión a proteínas plasmáticas. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Lactosa monohidrato, Almidón pregelatinizado de maíz, Celulosa microcristalina, Hipromelosa, Estearato de magnesio. **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Los comprimidos se acondicionan en blísters de Poliamida/Al/PVC-Al. Tamaños de envase: Apaloz 5 mg: 28 comprimidos. Apaloz 10 y 15 mg: 14 y 28 comprimidos. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La eliminación se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Laboratorios Alter, S.A. - Mateo Inurria, 30 - 28036 Madrid (España). **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsable por el S.N.S. Visado de inspección en mayores de 75 años. Aportación reducida: CICERO. **PRESENTACIONES Y PVP:** Apaloz 5 mg: envase de 28 comprimidos (PVP IVA: 28,18 €). Apaloz 10 mg: envase de 28 comprimidos (PVP IVA: 56,36 €). Apaloz 15 mg: envase de 28 comprimidos (PVP IVA: 84,53 €). Noviembre 2016 (V1).

HEIPRAM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. HEIPRAM 10, 15, 20 mg: Cada comprimido contiene 10, 15, 20 mg respectivamente de escitalopram. **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubiertos con película. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de episodios depresivos mayores. Tratamiento del trastorno de angustia con o sin agorafobia. Tratamiento del trastorno de ansiedad social (fobia social). Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. Tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo. **Posología y forma de administración.** HEIPRAM se administrará en dosis única diaria y podrá tomarse con o sin alimentos. **Episodios depresivos mayores.** La dosis habitual es de 10 mg una vez al día. Según la respuesta individual del paciente, la dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg. En general, son necesarias 2-4 semanas para obtener una respuesta antidepressiva. Después de la resolución de los síntomas, se requiere un período de tratamiento de al menos 6 meses para consolidar la respuesta. **Trastorno de angustia con o sin agorafobia.** Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 5 mg durante la primera semana, antes de aumentar la dosis a 10 mg al día. La dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg, según la respuesta individual del paciente. La máxima eficacia se alcanza al cabo de 3 meses aproximadamente. **Trastorno de ansiedad social.** La dosis habitual es de 10 mg una vez al día. En general, son necesarias 2-4 semanas para obtener un alivio de los síntomas. Según la respuesta individual del paciente, la dosis diaria puede reducirse a 5 mg o aumentarse hasta un máximo de 20 mg. Se recomienda que el tratamiento se mantenga durante 12 semanas para consolidar la respuesta. **Trastorno de ansiedad generalizada.** La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. Según la respuesta individual del paciente, la dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg. **Trastorno obsesivo-compulsivo.** La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. Según la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg al día. **Pacientes ancianos (> 65 años).** La mitad de la dosis recomendada en adultos. **Población pediátrica y adolescentes (< 18 años).** HEIPRAM no debe utilizarse en la población pediátrica y adolescentes menores de 18 años. **Insuficiencia renal.** No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se aconseja precaución en pacientes con función renal gravemente disminuida ($Cl_{cr} < 30$ ml/min.). **Insuficiencia hepática.** En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios durante las 2 primeras semanas de tratamiento. Según la respuesta individual del paciente, se puede aumentar la dosis hasta 10 mg al día. **Metabolizadores lentos de la CYP2C19.** Se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios durante las 2 primeras semanas. Según la respuesta individual del paciente, se puede incrementar la dosis hasta 10 mg al día. **Síntomas de retirada observados durante la suspensión del tratamiento.** Debe evitarse la suspensión brusca del tratamiento. La dosis debe reducirse paulatinamente durante un período de una a dos semanas, con objeto de disminuir el riesgo de que aparezcan síntomas de retirada. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a escitalopram o a alguno de los excipientes. Tratamiento concomitante con inhibidores no selectivos, irreversibles de la monoaminooxidasa (IMAO) debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con agitación, temblor, hipertermia, etc. Tratamiento concomitante con IMAO-A reversibles (moclobemida) o el IMAO no selectivo reversible, linezolida, debido al riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico. Escitalopram está contraindicado en pacientes con intervalo QT prolongado o pacientes con síndrome congénito del segmento QT largo. Está contraindicado el uso de escitalopram junto con otros medicamentos que alargan el intervalo QT **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Población pediátrica y adolescentes menores de 18 años.** HEIPRAM no deberá utilizarse en el tratamiento de la población pediátrica y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas y la hostilidad fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepressivos frente a aquellos tratados con placebo. **Ansiedad paradójica.** Algunos pacientes con trastorno de angustia pueden presentar un aumento de los síntomas de ansiedad al inicio del tratamiento con antidepressivos. Esta reacción paradójica normalmente desaparece en 2 semanas, durante el tratamiento continuado. Se recomienda administrar una dosis inicial baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico paradójico. **Convulsiones.** El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle convulsiones. Los ISRS no se deben administrar a pacientes con epilepsia inestable y los pacientes con epilepsia controlada deben ser monitorizados estrechamente. **Manía.** Los ISRS se deben utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. La administración de ISRS se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle una fase maníaca. **Diabetes.** En pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS puede alterar el control glucémico. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina y/o de los hipoglucemiantes orales. **Suicidio/Pensamientos suicidas.** depresión se asocia a un incremento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio. El riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Como la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que se produzca esta mejoría. Los pacientes y sus cuidadores deben ser alertados sobre la necesidad de monitorizar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamiento suicida y

cambios inusuales en la conducta, y buscar asesoramiento médico inmediatamente si se presentan estos síntomas. **Acatasia/inquietud psicomotora.** El uso de ISRS/IRSN se ha asociado con la aparición de acatasia su aparición es más probable durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes en los que aparece esta sintomatología, el aumento de dosis puede ser perjudicial. **Hiponatremia.** Con el uso de ISRS se ha notificado raramente hiponatremia probablemente debida a una secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) y generalmente se resuelve con la interrupción del tratamiento. Se debe tener precaución en pacientes de riesgo, como ancianos, pacientes cirróticos o pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que se conoce que causan hiponatremia. **Hemorragia.** Se han descrito alteraciones hemorrágicas cutáneas, como equimosis y púrpura. Se recomienda precaución en pacientes tratados con ISRS, especialmente en aquellos tratados concomitantemente con anticoagulantes orales, con medicamentos que afectan la función plaquetaria (p.ej. antiácidos atípicos y fenotiacinas, la mayoría de los antidepressivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ticlopidina y dipiridamol), así como en pacientes con tendencia a hemorragias. **Terapia electroconvulsiva (TEC).** La experiencia clínica es limitada, por lo que se recomienda precaución. **Síndrome serotoninérgico.** Se recomienda precaución si escitalopram se usa concomitantemente con medicamentos que tengan efectos serotoninérgicos tales como sumatriptán u otros triptanes, tramadol y triptófano. Una combinación de síntomas tales como agitación, temblor, mioclonía e hipertermia pueden indicar el desarrollo de este síndrome. Si esto sucede, el tratamiento con el ISRS y el medicamento serotoninérgico debe interrumpirse inmediatamente y debe iniciarse un tratamiento sintomático. **Hierba de San Juan.** La administración concomitante de ISRS y remedios herbales que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas. **Síntomas de retirada observados durante la suspensión del tratamiento.** Cuando se suspende el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, particularmente si se realiza de forma brusca. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareos, alteraciones sensoriales (parestesia y sensaciones de shock eléctrico), alteraciones del sueño (insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. Generalmente estos síntomas son de leves a moderados y autolimitados y se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos pacientes su duración se puede prolongar (2-3 meses o más). **Enfermedad coronaria.** Debido a la limitada experiencia clínica, se recomienda precaución en pacientes con enfermedad coronaria. Prolongación de intervalo QT. Heipram puede causar prolongación dosis-dependiente del intervalo QT. Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT así como de arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes predominantemente en mujeres, pacientes con hipopotasemia o en los que existía previamente un intervalo QT alargado o algún tipo de patología cardíaca. Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia significativa, infarto de miocardio reciente o con insuficiencia cardíaca descompensada. La hipopotasemia y la hipomagnesemia incrementan el riesgo de sufrir arritmias malignas, por lo que deben corregirse antes de iniciar el tratamiento con escitalopram. Se debe realizar una revisión de ECG antes de iniciar el tratamiento, en los pacientes, que reciban tratamiento con escitalopram con enfermedad cardíaca estable. Si durante el tratamiento con escitalopram aparecen signos de arritmia, deberá suspenderse el medicamento y realizar un ECG. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Interacciones farmacodinámicas.** Combinaciones contraindicadas: **IMAOs no selectivos irreversibles.** Escitalopram está contraindicado en combinación con IMAOs no selectivos, irreversibles. El tratamiento con escitalopram se puede iniciar 14 días después de interrumpir el tratamiento con un IMAO irreversible. Debe respetarse un descanso mínimo de 7 días entre la retirada del tratamiento con escitalopram y el inicio de un tratamiento con un IMAO no selectivo irreversible. **IMAOs selectivos y reversibles (moclobemida).** Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de escitalopram con un IMAO-A está contraindicada. **IMAO no selectivo reversible (Linezolida).** El antibiótico linezolida no debería administrarse a pacientes tratados con escitalopram. **IMAO-B selectivo irreversible (selegilina).** En combinación con selegilina, se requiere precaución debido al riesgo de desarrollar síndrome serotoninérgico. **Combinaciones que requieren precauciones de uso: Medicamentos serotoninérgicos.** La administración conjunta con medicamentos serotoninérgicos (p.ej. tramadol, sumatriptán y otros triptanes) puede provocar un síndrome serotoninérgico. **Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo.** Los ISRS pueden disminuir el umbral convulsivo. Se recomienda precaución cuando se usan concomitantemente con antidepressivos tricíclicos, ISRS, neurolépticos, mefloquina, bupropión y tramadol). **Lito, triptófano.** Se ha informado de casos de potenciación de efectos, por lo que la administración concomitante de ISRS con estos medicamentos debe realizarse con precaución. **Hierba de San Juan.** La administración concomitante de ISRS con Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas. **Hemorragia.** Puede producirse alteración de los efectos anticoagulantes cuando escitalopram se combina con anticoagulantes orales. En los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral la coagulación se debe monitorizar estrechamen-

te cuando se inicia o interrumpe la administración de escitalopram. **Alcohol.** No se esperan interacciones entre escitalopram y alcohol. De todas formas al igual que con otros medicamentos psicotrópicos, la combinación con alcohol no es aconsejable. **Interacciones farmacocinéticas.** Influencia de otros medicamentos en la farmacocinética de escitalopram. El metabolismo de escitalopram está mediado principalmente por la CYP2C19. Se debe tener precaución cuando se utiliza concomitantemente con inhibidores de la CYP2C19 como omeprazol, esomeprazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina o cimetidina. Puede ser necesario reducir la dosis de escitalopram según la monitorización de efectos adversos durante el tratamiento concomitante. **Efecto de escitalopram sobre la farmacocinética de otros medicamentos.** Escitalopram es un inhibidor de la enzima CYP2D6. Se recomienda precaución cuando escitalopram se administre conjuntamente con otros medicamentos que son metabolizados principalmente por esta enzima como flecainida, propafenona, y metoprolol, desipramina, clomipramina y nortriptilina o antipsicóticos como risperidona, tioridacina y haloperidol. Puede ser necesario un ajuste de la dosificación. Estudios in vitro han demostrado que escitalopram puede inhibir discretamente la CYP2C19. Se recomienda precaución en la utilización concomitante de medicamentos que son metabolizados por la CYP2C19. **Embarazo y lactancia.** **Embarazo.** HEIPRAM no debería usarse durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario y sólo bajo una cuidadosa evaluación del riesgo/ beneficio. Datos epidemiológicos sugieren que el uso de los ISRS en el embarazo, especialmente en la etapa final del mismo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el neonato (HPPN). El riesgo observado fue de aproximadamente 5 casos por cada 10.000 embarazos. En la población general, ocurren 1 ó 2 casos de HPPN por cada 1.000 nacimientos. Datos en animales han demostrado que escitalopram puede afectar a la calidad del espermatozoides. Los casos notificados en humanos con algún ISRS han mostrado que el efecto sobre la calidad del esperma es reversible. No se ha observado hasta ahora impacto sobre la fertilidad humana. **Lactancia.** Escitalopram puede ser excretado por la leche humana. En consecuencia, no está recomendada la lactancia durante el tratamiento. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo potencial de que su capacidad de conducir o utilizar maquinaria se vea afectada. **Reacciones adversas.** Las reacciones adversas son más frecuentes durante la primera o segunda semana del tratamiento y habitualmente disminuyen en intensidad y frecuencia con el tratamiento continuado. Las reacciones adversas se enumeran por sistemas orgánicos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy rara ($\leq 1/10.000$) o frecuencia no conocida. **Exploraciones complementarias.** **Frecuente:** Aumento de peso. **Poco Frecuente:** Disminución de peso. **Desconocida:** Pruebas de función hepática alteradas. **Trastornos cardíacos.** **Poco Frecuente:** Taquicardia. **Raras:** Bradicardia. **Trastornos de la sangre y linfáticos.** **Desconocida:** Trombocitopenia. **Trastornos del sistema nervioso.** **Frecuente:** Insomnio, somnolencia, mareos, parestesia, temblor. **Poco Frecuente:** alteraciones del gusto, trastornos del sueño, síncope. **Raras:** Síndrome serotoninérgico. **Desconocida:** Discinesia, Trastornos del movimiento, Convulsiones. **Trastornos oculares.** **Poco Frecuente:** Midriasis, alteraciones visuales. **Trastornos del oído y del laberinto.** **Poco Frecuente:** Otitis. **Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino.** **Frecuente:** Sinusitis, bostezos. **Poco Frecuente:** Epistaxis. **Trastornos gastrointestinales.** **Muy Frecuente:** Náuseas. **Frecuente:** Diarrea, estreñimiento, vómitos, sequedad de boca. **Poco Frecuente:** Hemorragias gastrointestinales (incluida hemorragia rectal). **Trastornos renales y urinarios.** **Desconocida:** Retención urinaria. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** **Frecuente:** Incremento de la sudoración. **Poco Frecuente:** Urticaria, alopecia, rash, prurito. **Desconocida:** Equimosis, angioedema. **Trastornos músculo-esqueléticos, del tejido conjuntivo.** **Frecuente:** Artralgia, mialgia. **Trastornos endocrinos.** **Desconocida:** Secreción inadecuada de ADH. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** **Frecuente:** Disminución del apetito, incremento del apetito. **Desconocida:** Hiponatremia. **Trastornos vasculares.** **Desconocida:** Hipotensión ortostática. **Trastornos generales y en el lugar de administración.** **Frecuente:** Fatiga, pirexia. **Poco Frecuente:** Edema. **Trastornos del sistema inmunitario.** **Rara:** Reacciones anafilácticas. **Trastornos hepatobiliares.** **Desconocida:** Hepatitis. **Trastornos del sistema reproductor y de la mama.** **Frecuente:** Hombres: trastornos de la eyaculación, impotencia. **Poco Frecuente:** Mujeres: metrorragia, menorragia. **Desconocida:** Galactorrea. Hombres: priapismo. **Trastornos psiquiátricos.** **Frecuente:** Ansiedad, inquietud, sueños anormales. Hombres y mujeres: disminución de la libido, Mujeres: Anorgasmia. **Poco Frecuente:** Bruxismo, agitación, nerviosismo crisis de angustia, estado de confusión. **Rara:** Agresión, despersonalización, alucinaciones. **Desconocida:** Manía, ideas suicidas, conducta suicida. **Fracturas óseas:** Estudios epidemiológicos, principalmente en pacientes de 50 años de edad o mayores, indican un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y ATC. El mecanismo por el que se produce este riesgo es desconocido. **Síntomas de retirada durante la suspensión del tratamiento.** Parestesias y sensaciones de shock eléctrico, alteraciones del sueño, agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. **Sobredosis.** En los casos de sobredosis registrados con escitalopram, los

síntomas observados incluyen mareos, temblor y agitación a casos raros de síndrome serotoninérgico, convulsiones y coma, náuseas/vómitos, hipotensión, taquicardia, prolongación del QT, arritmias, hipopotasemia e hiponatremia. No existe un antídoto específico. Establecer y mantener la permeabilidad de las vías aéreas, asegurar la oxigenación adecuada y la función respiratoria. Se debe considerar el lavado gástrico y el uso de carbón activo. Se recomienda la monitorización de los signos vitales y cardíacos además de establecer las medidas de apoyo sintomático. Es aconsejable realizar monitorización del ECG en caso de sobredosis en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva/bradiarritmias, aquellos que estén tomando medicamentos con capacidad de prolongar el intervalo QT, o en los que presenten alteraciones del metabolismo, (por ejemplo pacientes con insuficiencia hepática). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **Sobredosis.** **Administración.** Es aconsejable realizar monitorización del ECG en caso de sobredosis en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva/bradiarritmias, aquellos que estén tomando medicamentos con capacidad de prolongar el intervalo QT, o en los que presenten alteraciones del metabolismo, (por ejemplo pacientes con insuficiencia hepática). **Toxicidad.** Los datos clínicos en sobredosis de escitalopram son limitados y en muchos casos están implicadas sobredosis concomitantes de otros fármacos. En la mayoría de los casos no se han observado síntomas o han sido leves. Raramente se han observado casos fatales de sobredosis con escitalopram solo; la mayoría de los casos han implicado sobredosis con medicaciones concomitantes. Se han ingerido dosis entre 400 y 800 mg de escitalopram solo sin ningún síntoma grave. **Síntomas.** En los casos de sobredosis registrados con escitalopram, los síntomas observados incluyen principalmente los relacionados con el sistema nervioso central (desde mareos, temblor y agitación a casos raros de síndrome serotoninérgico, convulsiones y coma), el sistema gastrointestinal (náuseas/vómitos) y el sistema cardiovascular (hipotensión, taquicardia, prolongación del QT y arritmia) y estados del equilibrio hidroelectrolítico (hipopotasemia, hiponatremia). **Tratamiento.** No existe un antídoto específico. Establecer y mantener la permeabilidad de las vías aéreas, asegurar la oxigenación adecuada y la función respiratoria. Se debe considerar el lavado gástrico y el uso de carbón activo. El lavado gástrico se debe realizar lo antes posible tras la ingestión oral del medicamento. Se recomienda la monitorización de los signos vitales y cardíacos además de establecer las medidas de apoyo sintomático. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Núcleo: Celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, sílice coloidal anhidra, talco, estearato de magnesio. Recubrimiento: Hipromelosa, dióxido de titanio (E-171), macrogol 6000. **Incompatibilidades.** No se han descrito. Período de validez: 24 meses. **Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 25°C. **Naturaleza y contenido del envase.** PVC/PE/PVdC/PE/PVC + Alu, incluido en un estuche; 28, 56 comprimidos. **Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Laboratorios Alter, S.A.-C/Mateo Inurria 30-28036 Madrid (España). **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Reembolsable por el S.N.S. **PRESENTACIONES Y PVP.** HEIPRAM 10 mg comprimidos recubiertos con película: envases con 28 comprimidos (PVP IVA: 8,77 €), 56 comprimidos (PVP IVA: 17,55 €). HEIPRAM 15 mg comprimidos recubiertos con película: envases con 28 comprimidos (PVP IVA: 13,16 €), 56 comprimidos (PVP IVA: 26,30 €). HEIPRAM 20 mg comprimidos recubiertos con película: envases con 28 comprimidos (PVP IVA: 17,55 €), 56 comprimidos (PVP IVA: 35,08 €). Para más información, consulte la ficha técnica completa o al Departamento Médico de Laboratorios Alter, S.A. Tfno. 91359 20 00. Agosto 2013 (01a).



Apaloz
A R I P I P R A Z O L


Heipram
Escitalopram

Material destinado al profesional sanitario

Patrocinado por:



ALTER MÉDICA