FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aripiprazol Combix 5 mg comprimidos EFG
Aripriprazol Combix 10 mg comprimidos EFG
Aripriprazol Combix 15 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Aripiprazol Combix 5 mg comprimidos EFG:
Cada comprimido contiene 5 mg de aripiprazol.

Excipiente(s) con efecto conocido:
Cada comprimido contiene 1 mg de aspartamo.

Aripiprazol Combix 10 mg comprimidos EFG:
Cada comprimido contiene 10 mg de aripiprazol.

Excipiente(s) con efecto conocido:
Cada comprimido contiene 2 mg de aspartamo.

Aripiprazol Combix 15 mg comprimidos EFG:
Cada comprimido contiene 15 mg de aripiprazol.

Excipiente(s) con efecto conocido:
Cada comprimido contiene 3 mg de aspartamo.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Aripiprazol Combix 5 mg comprimidos EFG:
Comprimidos de color blanco o blanquecino, ovalados, biconvexos, con la leyenda "5" grabada en una de las caras y lisos en la otra.

Aripiprazol Combix 10 mg comprimidos EFG:
Comprimidos de color blanco o blanquecino, ovalados, biconvexos, con la leyenda "ZE 4" grabada en una de las caras y lisos en la otra.

Aripiprazol Combix 15 mg comprimidos EFG:
Comprimidos de color blanco o blanquecino, redondos, biconvexos, con la leyenda "ZE 14" grabada en una de las caras y lisos en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Aripiprazol Combix está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes de 15 años o más.
Aripiprazol está indicado para el tratamiento de los episodios maníacos moderados o severos en pacientes con trastorno bipolar I y en la prevención de nuevos episodios maníacos en adultos que presentaron episodios predominantemente maníacos y que respondieron al tratamiento con aripiprazol (ver sección 5.1).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos
Esquizofrenia: la dosis recomendada de inicio de aripiprazol es de 10 ó 15 mg/día con una dosis de mantenimiento de 15 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas.

Aripiprazol es eficaz en un rango de dosis de 10 a 30 mg/día. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria de 15 mg, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis mayores. La dosis máxima diaria no deberá exceder 30 mg/día.

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

Prevención de recaídas de episodios maníacos en 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
Hay disponibles otras formas farmacéuticas con aripiprazol que pueden ser más adecuadas para hacer el ajuste de dosis inicial en la población pediátrica.

Esquizofrenia en adolescentes de 15 años y más: la dosis recomendada para aripiprazol es de 10 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas. El tratamiento debería ser iniciado con 2 mg (usando aripiprazol solución oral 1mg/ml) durante 2 días, incrementado a 5 mg durante 2 días adicionales para alcanzar la dosis recomendada diaria de 10 mg. En caso necesario, aumentos de dosis posteriores deberían ser administrados en incrementos de 5 de mg sin exceder la dosis máxima diaria de 30 mg (ver sección 5.1).

Aripiprazol es eficaz en un rango de dosis de 10 a 30 mg/día. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria de 10 mg, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis mayores.

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

Episodios maníacos en Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más: la dosis recomendada para aripiprazol es 10 mg/día administrada una vez al día independientemente de las comidas. Se debe iniciar el tratamiento con 2 mg (usando aripiprazol 1 mg/ml solución oral) durante 2 días, valorando utilizar 5 mg durante 2 días adicionales para alcanzar la dosis diaria recomendada de 10 mg.

La duración del tratamiento debe ser la mínima necesaria para el control de los síntomas y no debe exceder de 12 semanas. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis superiores a la dosis diaria de 10 mg, y una dosis diaria de 30 mg se asocia con una incidencia sustancialmente mayor de efectos adversos significativos incluyendo eventos relacionados con SEP, somnolencia, fatiga y aumento de peso (ver sección 4.8). Por lo tanto, dosis superiores de 10 mg/día se deben usar en casos excepcionales y con una estrecha monitorización clínica (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los pacientes más jóvenes tienen un mayor riesgo de sufrir efectos adversos asociados con aripiprazol. Por ello, no se recomienda el uso de aripiprazol en pacientes menores de 13 años (ver secciones 4.8 y 5.1).

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

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

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

Pacientes con insuficiencia renal: no es necesario un ajuste de dosis en pacientes que presentan insuficiencia renal.

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 (ver sección 4.4).

Sexo: no es necesario ajustar la dosis en función del sexo (ver sección 5.2).

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

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

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

Forma de administración

Los comprimidos de Aripiprazol Combix son para administración por vía 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

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

Tendencias suicidas

La aparición de comportamiento suicida es inherente a las patologías psicóticas y trastornos del estado de ánimo y en algunos casos han sido notificados algunos casos tempranos tras la administración inicial o cambio de terapias antipsicóticas, incluyendo el tratamiento con aripiprazol (ver sección 4.8). Debe

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Alteraciones cardiovasculares:

Aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes que presentan enfermedad cardiovascular conocida (historia de infarto de miocardio o enfermedad isquémica cardiaca, fallo cardíaco, o anormalidades de la conducción), enfermedad cerebrovascular, condiciones en las que puede predisponerse a pacientes a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia, y tratamiento con medicamentos antihipertensivos) o hipertensión, incluyendo acelerada o maligna.

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan a menudo factores de riesgo adquiridos para el TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con aripiprazol, así como tomarse las correspondientes medidas preventivas.

Anormalidades de la conducción:

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

Otros síntomas extrapiramidales

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

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

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

Convulsiones

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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 de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia:

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

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

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

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

con trastorno bipolar. Si el aumento de peso es clínicamente significativo, debe considerarse la reducción de dosis (ver sección 4.8).

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 (ver sección 4.8).

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

Advertencias sobre excipientes:

Aspartamo
Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo (E951), que es una fuente de fenilalanina.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

Interacción de otros medicamentos con Aripiprazol Combix

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

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

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

Ketoconazol y otros inhibidores de CYP3A4

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En un ensayo clínico en sujetos sanos, un potente inhibidor de CYP3A4 (ketoconazol) aumentó el AUC y la C_{max} de aripiprazol en 63% y 37%, respectivamente. Aumentó el AUC y la C_{max} de dehidro- aripiprazol en 77% y 43%, respectivamente. En metabolizadores lentos de CYP2D6, el uso concomitante de potentes inhibidores de CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de aripiprazol comparado con metabolizadores rápidos de CYP2D6. Cuando se considere la administración concomitante de ketoconazol u otro potente inhibidor CYP3A4 con aripiprazol el posible beneficio debe estar por encima del posible riesgo para el paciente. Si se administra ketoconazol junto con aripiprazol, la dosis de aripiprazol se debe reducir a la mitad de la dosis prescrita. Con otros potentes inhibidores de CYP3A4 como itraconazol e inhibidores de la proteasa VIH, se pueden esperar efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis.

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

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

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

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

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

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

Interacción de Aripiprazol Combix con otros medicamentos
En ensayos clínicos, dosis de aripiprazol de 10-30 mg/día no tuvieron efectos significativos sobre el metabolismo de los substratos CYP2D6 (índice dextrometorfano/3-metoximorfinano), 2C9 (warfarina), 2C19 (omeprazol) y 3A4 (dextrometorfano). Además aripiprazol y dehidro-aripiprazol no modifican el metabolismo mediado por CYP1A2, *in vitro*. Por lo tanto, es improbable que aripiprazol provoque interacciones medicamentosas clínicamente importantes mediadas por estos enzimas.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

Lactancia

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aripiprazol actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento. Algunos pacientes pediátricos con Trastorno Bipolar I tienen una mayor incidencia de somnolencia y fatiga (ver sección 4.8)..

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se producen con más frecuencia (≥ 1/100) que con placebo, o fueron identificadas como reacciones adversas de posible relevancia médica (*).
La frecuencia de reacciones adversas listadas a continuación se definen siguiendo la siguiente clasificación: frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) y poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100).

Trastornos endocrinos: *Poco frecuentes:* hiperprolactinemia
Trastornos psiquiátricos: *Frecuentes:* agitación, insomnio, ansiedad *Poco frecuentes:* depresión*
Trastornos del sistema nervioso: *Frecuentes:* trastorno extrapiramidal, acatisia, temblor, vértigo, somnolencia, sedación, cefalea
Trastornos oculares: *Frecuentes:* visión borrosa *Poco frecuentes:* diplopia, fotofobia *Frecuencia no conocida:* crisis oculógira

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos cardíacos: *Poco frecuentes:* taquicardia*
Trastornos vasculares: *Poco frecuentes:* hipotensión ortostática*
Trastornos gastrointestinales: *Frecuentes:* dispepsia, vómitos, náuseas, estreñimiento, hipersecreción salivar
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: *Frecuentes:* fatiga
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: *Poco frecuentes:* Hipo

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

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

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

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Otros hallazgos
Se han notificado reacciones adversas durante el tratamiento con aripiprazol que son conocidos en asociación con la terapia antipsicótica, incluyendo el síndrome neuroléptico maligno, discinesia tardía, convulsiones, reacciones adversas cerebrovasculares y aumento de mortalidad en pacientes ancianos con demencia, hiperglucemia y diabetes mellitus (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Esquizofrenia en adolescentes de 15 años o más
En un ensayo controlado con placebo a corto plazo en 302 adolescentes (13-17 años) con esquizofrenia, la frecuencia y el tipo de efectos indeseables fueron similares a los de los adultos, excepto las siguientes reacciones que se manifestaron con más frecuencia en adolescentes que en los adultos que recibieron aripiprazol (y con más frecuencia que con placebo):

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

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 (< 3ng/ml) y en hombres (< 2ng/ml) fue 29,5% y 48,3%, respectivamente.

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

Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más
La frecuencia y el tipo de efectos indeseables en adolescentes con Trastorno Bipolar I fueron similares a los de los adultos excepto por las siguientes reacciones: muy frecuentes (≥ 1/10) somnolencia (23,0%), trastorno extrapiramidal (18,4%), acatisia (16,0%), y fatiga (11,8%); y frecuentes (≥ 1/100, < 1/10) dolor abdominal superior, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de peso, aumento del apetito, fasciculaciones musculares y disquinesia.

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

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

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

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

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante la vigilancia post-comercialización. Se desconoce la frecuencia de estas reacciones (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico:	reacciones alérgicas (por ejemplo, reacción anafiláctica, angioedema con inflamación de la lengua, edema en la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	lengua, edema en la cara, prurito, o urticaria)
Trastornos endocrinos:	hiperglicemia, diabetes mellitus, cetoacidosis diabética, coma diabético hiperosmolar, hiperprolactinemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	aumento de peso, pérdida de peso, anorexia, hiponatremia
Trastornos psiquiátricos:	agitación, nerviosismo, adicción al juego; intento de suicidio, ideación suicida, suicidio consumado y agresión (ver sección 4.4)
Trastornos del sistema nervioso:	trastornos del lenguaje, síndrome neuroléptico maligno (SNM), convulsiones tonicoclónicas generalizadas, síndrome serotoninérgico
Trastornos cardiacos:	prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular, muerte súbita inexplicada, paro cardíaco, torsades de pointes, bradicardia
Trastornos vasculares:	síncope, hipertensión, tromboembolismo venoso (incluyendo embolia pulmonar y trombosis venosa profunda)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	espasmo orofaríngeo, laringoespasmo, neumonía de aspiración
Trastornos gastrointestinales:	pancreatitis, disfagia, molestia abdominal, malestar de estómago, diarrea
Trastornos hepatobiliares:	fallo hepático, ictericia, hepatitis, 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 cutánea, reacción de fotosensibilidad, alopecia, hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	rabdomiólisis, mialgia, rigidez
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales:	síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6)
Trastornos renales y urinarios:	incontinencia urinaria, retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama:	priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	trastorno de la regulación de la temperatura (por ejemplo, hipotermia, pirexia), dolor torácico, edema periférico
Exploraciones complementarias:	aumento de la creatina fosfoquinasa, aumento de los niveles de glucosa en sangre, fluctuación de los niveles de glucosa en sangre, aumento de la hemoglobina glicosilada

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas
En ensayos clínicos y durante la experiencia post-comercialización se ha identificado sobredosis aguda involuntaria o voluntaria con solo aripiprazol, en pacientes adultos con dosis notificadas estimadas de hasta 1260 mg sin ningún desenlace fatal. Los signos y síntomas de potencial importancia clínica observados incluyeron letargia, aumento de la presión sanguínea, somnolencia, taquicardia, náuseas, vómitos, y diarrea Además, se han recibido informes de sobredosis involuntaria accidental con solo aripiprazol (hasta 195 mg) en niños sin ningún desenlace fatal. Los signos y síntomas médicos potencialmente graves notificados incluyeron somnolencia, pérdida del conocimiento transitorio y síntomas extrapiramidales.
Manejo de una sobredosis
El tratamiento de la sobredosis debe concentrarse en una terapia de sostén, manteniendo una adecuada aireación, oxigenación y ventilación, y tratamiento sintomático. Se debe considerar la posibilidad de múltiples medicamentos implicados. Entonces, se debe empezar inmediatamente la monitorización cardiovascular y se debe incluir la monitorización electrocardiográfica continua para detectar posibles arritmias. En cualquier confirmación o sospecha de sobredosis con aripiprazol, la monitorización y supervisión médica debe continuar hasta la recuperación del paciente.

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros antipsicóticos, código ATC: N05AX12

Mecanismo de acción

Se ha propuesto que la eficacia de aripiprazol en esquizofrenia y trastorno bipolar I está mediada a través de una combinación agonista parcial de los receptores D2 de la dopamina y 5HT1a de la serotonina y un antagonismo con los receptores 5HT2a de la serotonina. Aripiprazol presenta las propiedades de un antagonista en modelos animales de hiperactividad dopaminérgica y las propiedades de un agonista en modelos animales de hipoactividad dopaminérgica. Aripiprazol presenta in vitro una alta afinidad por los receptores D2 y D3 dopaminérgicos, 5HT1a y 5HT2a serotoninérgicos y una moderada afinidad por los receptores D4 dopaminérgicos, 5HT2c y 5HT7, α-1 adrenérgicos y H1 de la histamina. Aripiprazol presenta también una moderada afinidad por el lugar de recaptación de serotonina pero no se aprecia afinidad por los receptores muscarínicos. La interacción con otros receptores distintos de los subtipos de dopamina y serotonina puede explicar algunos de los otros efectos clínicos de aripiprazol.

Dosis de aripiprazol desde 0,5 a 30 mg administrados una vez al día a voluntarios sanos durante 2 semanas, produjo una reducción dosis dependiente en la unión del 11C-racloprida, que es un ligando del receptor D2/D3, al caudado y al putamen detectado por tomografía de emisión de positrones.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Eficacia clínica y seguridad

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

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

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

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

Parámetros lipídicos
En un análisis de datos conjuntos de los parámetros lipídicos de ensayos clínicos controlados con placebo, no se ha observado que aripiprazol induzca modificaciones clínicamente significativas en los niveles de colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL.
- Colesterol Total: la incidencia de cambios de niveles normales (< 5,18 mmol/l) a altos (≥ 6,22 mmol/l) fueron del 2,5% para aripiprazol y del 2,8% para placebo, además el cambio medio desde la basal fue de - 0,15 mmol/l (95% CI: -0,182, -0,115) con aripiprazol y -0,11 mmol/l (95% CI: -0,148, -0,066) con placebo.
- Triglicéridos en ayunas: la incidencia de cambios de niveles normales (< 1,69 mmol/l) a altos (≥ 2,26 mmol/l) fueron del 7,4% para aripiprazol y 7,0% para placebo, además el cambio medio desde la basal fue de -0,11 mmol/l (95% CI: -0,182, -0,046) para aripiprazol y -0,07 mmol/l (95% CI: -0,148, 0,007) para placebo.
- HDL: la incidencia de cambios de niveles normales (≥ 1,04 mmol/l) a bajos (< 1,04 mmol/l) fueron del 11,4% para aripiprazol y 12,5% para placebo, además el cambio medio desde la basal fue de - 0,03 mmol/l (95% CI: -0,046, -0,017) para aripiprazol y -0,04 mmol/l (95% CI: -0,056, -0,022) para placebo.

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

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

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

En un ensayo de 52 semanas, controlado con placebo, en pacientes que presentaban episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I que alcanzaron una remisión sostenida (puntuaciones totales Y-MRS y MADRS $\leq$ 12) con aripiprazol (10 mg/día a 30 mg/día) en combinación con litio o valproato durante 12 semanas seguidas, el tratamiento concomitante con aripiprazol demostró superioridad frente a placebo con una disminución del riesgo de un 46% (tasa de riesgo de 0,54) en la prevención de reaparición bipolar y una disminución del riesgo de un 65% (tasa de riesgo de 0,35) en la prevención de reaparición de manía frente al tratamiento concomitante con placebo, pero no logró demostrar superioridad frente a placebo en la prevención de reaparición de depresión. El tratamiento concomitante con aripiprazol demostró superioridad frente a placebo en la medida de resultado secundaria, escala de Impresión Clínica Global de gravedad de la enfermedad en manía ICG-BP (manía).

En este ensayo, los pacientes fueron designados por los investigadores tanto a un ensayo abierto con litio como con valproato en monoterapia para establecer una falta de respuesta parcial. Los pacientes fueron estabilizados durante al menos 12 semanas seguidas con una combinación de aripiprazol y el mismo estabilizador del ánimo.

Después, los pacientes estabilizados fueron aleatorizados para continuar con el mismo estabilizador del ánimo con aripiprazol o placebo doble ciego. En la fase aleatorizada, se evaluaron cuatro subgrupos estabilizadores del ánimo: aripiprazol + litio; aripiprazol + valproato; placebo + litio; placebo + valproato.

Los porcentajes de Kaplan-Meier en la reaparición de cualquier episodio de humor para el brazo de tratamiento adyuvante fueron de un 16% con aripiprazol + litio y de un 18% con aripiprazol + valproato comparado con un 45% con placebo + litio y un 19% con placebo + valproato.

Prolactina

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Población pediátrica

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

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

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

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

Co-morbilidades psiquiátricas	Semana 4	Semana 12	**TDAH**	Semana 4	Semana 12
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)[a]	7,0	8,2	Placebo (n = 47)[b]	6,3	7,0
Co-morbilidades no psiquiátricas	Semana 4	Semana 12	**No TDAH**	Semana 4	Semana 12
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

[a] n = 51 a la Semana 4
[b] n = 46 a la Semana 4

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

Irritabilidad asociada con el trastorno autista en pacientes pediátricos (ver sección 4.2)
Aripiprazol fue estudiado en pacientes de 6 a 17 años en dos ensayos clínicos de 8 semanas de duración, controlados con placebo [uno de dosis flexible (2-15 mg / día) y uno de dosis fija (5, 10 ó 15 mg / día)], y en un ensayo clínico abierto de 52 semanas de duración. La dosificación en estos ensayos se inició con 2 mg/día, aumentando a 5 mg/día después de una semana y con posteriores incrementos semanales de 5 mg/día sobre la dosis previa. Más del 75% de los pacientes presentaban una edad inferior a los 13 años. Aripiprazol demostró una eficacia estadísticamente superior en comparación con placebo en la subescala "Aberrant Behaviour Checklist Irritability". Sin embargo, la relevancia clínica de este hallazgo no ha sido

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

establecida. El perfil de seguridad incluyó el aumento de peso y los cambios en los niveles de prolactina. La duración del estudio de seguridad a largo plazo se limitó a 52 semanas. En los ensayos conjuntos, la incidencia de niveles séricos bajos de prolactina en mujeres (< 3 ng/ml) y hombres (< 2 ng/ml) en los pacientes tratados con aripiprazol fue 27/46 (58,7%) y 258/298 (86,6%), respectivamente. En los ensayos controlados con placebo, el aumento medio de peso fue de 0,4 kg para el grupo placebo y de 1,6 kg para el grupo con aripiprazol.

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

Tics asociados con el trastorno de Tourette en pacientes pediátricos (ver sección 4.2)
La eficacia de aripiprazol en pacientes pediátricos con síndrome de la Tourette (aripiprazol: n = 99; placebo: n = 44) se evaluó en un estudio aleatorizado , doble ciego, controlado con placebo, de 8 semanas de duración, usando un diseño de grupos de tratamiento de dosis fija, basado en el peso y con un rango de dosis de 5 mg/día a 20 mg/día y una dosis inicial de 2 mg. Los pacientes tenían entre 7 y 17 años de edad y presentaban una puntuación media de 30 en la puntuación total de tics (TTS, por sus siglas en inglés) de la Yale Global TicSeverity Scale (YGTSS) antes de iniciar el estudio. Aripiprazol mostró una mejoría de 13,35 en el cambio desde los valores iniciales hasta la semana 8 en la TTS-YGTSS en el grupo que recibió una dosis baja (5 mg o 10 mg) yde 16,94 en el grupo que recibió una dosis alta (10 mg o 20 mg) frente a una mejoría de 7,09 en el grupo de placebo.

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

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

Distribución

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Biotransformación
Aripiprazol es metabolizado muy extensamente por el hígado, principalmente por tres vías de biotransformación: deshidrogenación, hidroxilación y N-dealquilación. Basados en estudios *in vitro* las enzimas CYP3A4 y CYP2D6 son responsables de la deshidrogenación e hidroxilación de aripiprazol y la N-dealquilación es catalizada por CYP3A4.

Aripiprazol es el principal sustrato en la circulación sistémica. En niveles estables, el metabolito activo dehidro-aripiprazol representa aproximadamente el 40% del AUC de aripiprazol en plasma.

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

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

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

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

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

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

Raza y fumadores
Una evaluación farmacocinética de la población no demuestra ninguna evidencia clínica significativa relacionada con la raza ni el hecho de fumar o no con aripiprazol.

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

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

Basándose en los resultados de una serie completa de ensayos estándar de genotoxicidad, aripiprazol se consideró no genotóxico. Aripiprazol no redujo la fertilidad en estudios de toxicidad reproductiva.

Se ha observado toxicidad en el desarrollo, incluidos retraso en la osificación fetal dosis-dependiente y posibles efectos teratógenos en ratas, a exposiciones de dosis subterapéuticas (basadas en AUC) y en conejos a exposiciones de dosis 3 a 11 veces el AUC media en niveles estables de la dosis clínica máxima recomendada. Se produjo toxicidad maternal a dosis similares que las encontradas para la toxicidad de desarrollo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol (E421)
Crospovidona tipo A
Aspartamo (E951)
Estearato cálcico

Solo las dosis de 10 mg y de 15 mg
Aroma de menta 501500TP0504 (aromas naturales, maltodextrina de maíz y almidón de maíz modificado).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de OPA/Aluminio/PVC-Aluminio.

Envases conteniendo 28 o 100 comprimidos.

6.6. 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Combix, S.L.U.
C/ Badajoz 2, Edificio 2
28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aripiprazol Combix 5 mg comprimidos EFG: 79.972
Aripriprazol Combix 10 mg comprimidos EFG: 79.973
Aripriprazol Combix 15 mg comprimidos EFG: 79.974

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

Junio 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2020

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios