FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tractiva 5 mg comprimidos EFG
Tractiva 10 mg comprimidos EFG
Tractiva 15 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tractiva 5 mg comprimidos EFG:
Cada comprimido contiene 5 mg de aripiprazol.

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 110,64 mg de lactosa.

Tractiva 10 mg comprimidos EFG:
Cada comprimido contiene 10 mg de aripiprazol.

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 61,73 mg de lactosa.

Tractiva 15 mg comprimidos EFG:
Cada comprimido contiene 15 mg de aripiprazol.

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 92,59 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Tractiva 5 mg comprimidos EFG:
Comprimidos de color azul, elípticos, casi planos, con poco volumen y convexos.

Tractiva 10 mg comprimidos EFG:
Comprimidos de color rosa, elípticos, casi planos, con poco volumen y convexos.

Tractiva 15 mg comprimidos EFG:
Comprimidos de color amarillo, redondos, casi planos, con poco volumen y convexos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Aripiprazol 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 de moderados a 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).

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

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Esquizofrenia: la dosis recomendada de inicio de aripiprazol es de 10 mg/día o 15 mg/día con una dosis de mantenimiento de 15 mg/día administrada una vez al día independientemente de las comidas.

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

Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I: la dosis de inicio recomendada de aripiprazol es de 15 mg administrada una vez al día 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 los 30 mg.

Prevención de recaídas de episodios maníacos en el trastorno bipolar I: para prevenir las recaídas de episodios maníacos en pacientes que han estado tomando aripiprazol en monoterapia o terapia combinada, continuar con la misma dosis. Se deben considerar ajustes de la posología diaria, incluyendo reducción de la dosis, según el estado clínico.

Población pediátrica

Esquizofrenia en adolescentes de 15 años y más: la dosis recomendada de aripiprazol es de 10 mg/día administrada una vez al día independientemente de las comidas. El tratamiento deberá 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 deberían ser administrados en incrementos de 5 mg sin exceder la dosis máxima diaria de 30 mg (ver sección 5.1).

Aripiprazol es eficaz en un rango de dosis de 10 mg/día a 30 mg/día. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria de 10 mg, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis mayores.
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 el Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más: la dosis recomendada de aripiprazol es 10 mg/día administrada una vez al día independientemente de las comidas. Se debe iniciar el tratamiento con 2 mg (usando aripiprazol 1 mg/ml solución oral) durante 2 días, valorando utilizar 5 mg durante 2 días adicionales para alcanzar la dosis diaria recomendada de 10 mg.
La duración del tratamiento debe ser la mínima necesaria para el control de los síntomas y no debe exceder de 12 semanas. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis superiores a la dosis diaria de 10 mg, y una dosis diaria de 30 mg se asocia con una incidencia sustancialmente mayor de reacciones adversas significativas incluyendo eventos relacionados con síntomas extrapiramidales (SEP), somnolencia, fatiga y aumento de peso (ver sección 4.8). Por lo tanto, dosis superiores de 10 mg/día se deben usar en casos excepcionales y con una estrecha monitorización clínica (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).
Los pacientes más jóvenes tienen un mayor riesgo de sufrir efectos adversos asociados con aripiprazol. Por ello, no se recomienda el uso de aripiprazol en pacientes menores de 13 años (ver secciones 4.8 y 5.1).

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

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

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

Poblaciones especiales

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

Insuficiencia renal
No es necesario un ajuste de dosis en pacientes que presentan insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada
No se ha establecido la seguridad y eficacia de aripiprazol para el tratamiento de la esquizofrenia o de los episodios maníacos de trastorno bipolar I en pacientes de 65 años o más. Debido a una mayor sensibilidad en esta población, se debe considerar una dosis inicial menor si lo justifican los factores clínicos (ver sección 4.4).

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

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

Ajuste de la dosis debido a interacciones
Cuando aripiprazol se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP3A4 o CYP2D6, se debe reducir la dosis de aripiprazol. Cuando se deje el tratamiento combinado con inhibidores del CYP3A4 o CYP2D6, se debe aumentar la dosis de aripiprazol (ver sección 4.5).
Cuando aripiprazol se administra conjuntamente con inductores potentes del CYP3A4, se debe aumentar la dosis de aripiprazol.
Cuando se deja el tratamiento combinado con inductores del CYP3A4, la dosis de aripiprazol se debe reducir a la dosis recomendada (ver sección 4.5).

Forma de administración

Tractiva se administra 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 y los trastornos del estado de ánimo son inherentes a las patologías psicóticas y en algunos casos han sido notificados de manera temprana tras la administración inicial o cambio del tratamiento antipsicótico, incluyendo el tratamiento con aripiprazol (ver sección 4.8). El

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

tratamiento con antipsicóticos en pacientes de alto riesgo debe estar acompañado de una estrecha supervisión.

Alteraciones cardiovasculares

Aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes que presentan enfermedad cardiovascular conocida (historia de infarto de miocardio o enfermedad isquémica cardiaca, fallo cardíaco, o trastornos 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 hipertensión 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, y se deben tomar las correspondientes medidas preventivas.

Prolongación del intervalo QT

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

Discinesia tardía

En ensayos clínicos de un año, o de menor 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 la dosis o la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8). Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso pueden manifestarse después de la interrupción del tratamiento.

Otros síntomas extrapiramidales

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

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

El SNM es un complejo de síntomas potencialmente mortal asociado a los antipsicóticos. En ensayos clínicos se han notificado casos raros de SNM durante el tratamiento con aripiprazol. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir una elevación de creatina fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. También se han notificado elevaciones de la creatina fosfoquinasa y rabdomiólisis no necesariamente asociadas con el SNM. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta una fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM; todos los antipsicóticos, incluyendo aripiprazol, deben ser interrumpidos (ver sección 4.8).

Convulsiones

En ensayos clínicos se han notificado casos poco frecuentes de convulsiones durante el tratamiento con aripiprazol. Por lo tanto, se debe utilizar aripiprazol con precaución en pacientes epilépticos o con historia de convulsiones (ver sección 4.8).

Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

Aumento de mortalidad

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

En tres ensayos controlados con placebo (n = 938; edad media: 82,4 años; rango: de 56 a 99 años) de aripiprazol en pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a la enfermedad de Alzheimer, los pacientes tratados con aripiprazol presentaron mayor riesgo de muerte comparado con placebo. El porcentaje de muerte en pacientes tratados con aripiprazol fue del 3,5 % comparado con el 1,7 % del grupo placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, fallo cardíaco, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, pneumonía) (ver sección 4.8).

Reacciones adversas cerebrovasculares
En los mismos ensayos, se notificaron reacciones adversas cerebrovasculares (por ejemplo, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio), incluyendo pacientes con desenlace fatal (media de edad: 84 años; rango: de 78 a 88 años). En total, en un 1,3 % de los pacientes tratados con aripiprazol se notificaron reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con un 0,6 % de los pacientes tratados con placebo. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, en uno de estos ensayos, un ensayo de dosis fijas, hubo una relación dosis respuesta significativa para las reacciones adversas cerebrovasculares en pacientes tratados con aripiprazol (ver sección 4.8).

Aripiprazol no está indicado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

Hiperglucemia y diabetes mellitus

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

Hipersensibilidad

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

Aumento de peso

El aumento de peso se ve comúnmente en pacientes con esquizofrenia y manía bipolar debido a la comorbilidad, uso de antipsicóticos conocidos que causan aumento de peso, estilo de vida poco saludable, y puede conducir a complicaciones graves. El aumento de peso ha sido notificado tras la comercialización en pacientes a los que se les prescribe aripiprazol. Cuando se ha visto, ha 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 induzca a aumento de peso clínicamente relevante en adultos (ver sección 5.1). En ensayos clínicos de pacientes adolescentes con trastorno bipolar, aripiprazol ha mostrado que está relacionado con un aumento de peso después de 4 semanas de tratamiento. El aumento de peso debe ser monitorizado en pacientes adolescentes con trastorno bipolar. Si el aumento de peso es clínicamente significativo, debe considerarse la reducción de dosis (ver sección 4.8).

Disfagia

La dismotilidad esofágica y la aspiración se han asociado al uso de antipsicóticos incluyendo aripiprazol.

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

Aripiprazol debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Trastorno asociado al juego y otros trastornos del control de los impulsos

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

Lactosa

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

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

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

Caídas

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

Interacción de otros medicamentos con aripiprazol

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

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

Quinidina y otros inhibidores de CYP2D6

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

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

Ketoconazol y otros inhibidores de CYP3A4
En un ensayo clínico en sujetos sanos, un inhibidor potente de CYP3A4 (ketoconazol) aumentó el AUC y la C_{max} de aripiprazol en un 63 % y un 37 %, respectivamente; y aumentó el AUC y la C_{max} de dehidro-aripiprazol en un 77 % y un 43 %, respectivamente. En los metabolizadores lentos de la CYP2D6, el uso concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de aripiprazol, en comparación con los metabolizadores rápidos de la CYP2D6. Cuando se considere la administración concomitante de ketoconazol u otros inhibidores potentes de CYP3A4 con aripiprazol los posibles beneficios deberán ser mayores que los posibles riesgos para el paciente. Si se administra ketoconazol junto con aripiprazol, la dosis de aripiprazol se debe reducir aproximadamente a la mitad de la dosis prescrita. Con otros inhibidores potentes de CYP3A4, como itraconazol y los inhibidores de la proteasa VIH, se pueden esperar efectos similares y por lo tanto, se deben administrar reducciones similares de la dosis (ver sección 4.2).

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

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

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

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

<u>Interacción de aripiprazol con otros medicamentos</u>

En ensayos clínicos, dosis de aripiprazol de 10 mg/día a 30 mg/día no tuvieron efectos significativos sobre el metabolismo de los substratos CYP2D6 (índice dextrometorfano/3-metoximorfinano), CYP2C9 (warfarina), CYP2C19 (omeprazol) y CYP3A4 (dextrometorfano). Además, aripiprazol y dehidro- aripiprazol no modifican el metabolismo mediado por CYP1A2, *in vitro*.
Por lo tanto, es improbable que aripiprazol provoque interacciones medicamentosas clínicamente importantes mediadas por estos enzimas.

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

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

Síndrome serotoninérgico

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (como aripiprazol) durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas como síntomas extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos (ver sección 4.8).

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

Todas las RAM están incluidas según el sistema de clasificación por órganos y sistemas, frecuencias: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

La frecuencia de las reacciones adversas notificadas durante el uso después de la comercialización no puede ser determinada ya que se derivan de notificaciones espontáneas. Por lo tanto, la frecuencia de estos efectos adversos se califica como "no conocida".

	Frecuentes	**Poco frecuentes**	**Frecuencia no conocida**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción alérgica (p. ej., reacción anafiláctica, angioedema, incluyendo lengua hinchada, edema de la lengua, edema de cara, prurito alérgico o urticaria)
Trastornos endocrinos		Hiperprolactinemia Disminución de la prolactina en sangre	Coma diabético hiperosmolar Cetoacidosis diabética
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Diabetes mellitus	Hiperglucemia	Hiponatremia Anorexia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio Ansiedad Inquietud	Depresión Hipersexualidad	Intento de suicidio, ideación suicida y suicidio consumado (ver sección 4.4) Trastorno asociado al juego Trastorno del control de los impulsos Atracón Compra compulsiva Poriomanía Agresión Agitación Nerviosismo

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

Trastornos del sistema nervioso	Acatisia Trastorno extrapiramidal Temblor Cefalea Sedación Somnolencia Mareo	Disquinesia tardía Distonía Síndrome de piernas inquietas	Síndrome neuroléptico maligno Convulsión de gran mal Síndrome serotoninérgico Trastorno del habla
Trastornos oculares	Visión borrosa	Diplopía Fotofobia	Crisis oculógira
Trastornos cardíacos		Taquicardia	Muerte súbita de causa desconocida *Torsades de pointes* Arritmia ventricular Parada cardiaca Bradicardia
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática	Tromboembolia venosa (incluyendo embolia pulmonar y trombosis venosa profunda) Hipertensión Síncope
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hipo	Neumonía por aspiración Laringoespasmo Espasmo orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Dispepsia Náuseas Hipersecreción salival Vómitos		Pancreatitis Disfagia Diarrea Molestia abdominal Molestias en el estómago
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática Hepatitis Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción Reacción de fotosensibilidad Alopecia Hiperhidrosis Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Rabdomiólisis Mialgia Rigidez musculoesquelética
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria Retención urinaria
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales			Síndrome de abstinencia neonatal de fármacos (ver sección 4.6)

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga		Trastorno de la regulación de la temperatura (p. ej., hipotermia, pirexia) Dolor torácico Edema periférico
Exploraciones complementarias			Peso disminuido Ganancia de peso Alanina aminotransferasa elevada Aspartato aminotransferasa elevada Gamma glutamiltransferasa elevada Fosfatasa alcalina elevada QT prolongado Glucosa en sangre elevada Hemoglobina glicosilada elevada Fluctuación de la glucosa en sangre Creatinfosfoquinasa aumentada

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Adultos

Síntomas extrapiramidales (SEP)

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

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

primera generación de alta potencia y a dosis mayores. Se observa un elevado riesgo de distonía en los grupos de varones y edades más jóvenes.

Prolactina

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

Parámetros de laboratorio

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

Población pediátrica

Esquizofrenia en adolescentes de 15 años o más

En un ensayo controlado con placebo a corto plazo en 302 adolescentes (de 13 a 17 años) con esquizofrenia, la frecuencia y el tipo de reacciones adversas fueron similares a las 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.
El perfil de seguridad a largo plazo del ensayo controlado con placebo doble ciego fue también semejante, a excepción de las siguientes reacciones, que se manifestaron con más frecuencia en los pacientes pediátricos que recibieron placebo: peso disminuido, aumento de la insulina en sangre, arritmia y leucopenia fueron notificadas como frecuentes (≥ 1/100 < 1/10).

En la población de adolescentes con esquizofrenia (de 13 a 17 años) con exposición de hasta 2 años, la incidencia de niveles séricos bajos de prolactina en mujeres (< 3 ng/ml) y en hombres (< 2 ng/ml) fue del 29,5 % y del 48,3 %, respectivamente. En la población adolescente con esquizofrenia (de 13 a 17 años) con exposición al aripiprazol de 5 mg a 30 mg durante 72 meses, la incidencia de niveles bajos de prolactina en suero en mujeres (< 3 ng/ml) y hombres (< 2 ng/ml) fue de 25,6 % y 45,0 %, respectivamente.
En dos ensayos a largo plazo en pacientes adolescentes (de 13 a 17 años), con esquizofrenia y trastorno bipolar tratados con aripiprazol, la incidencia de niveles bajos de prolactina en suero en mujeres (< 3 ng/ml) y hombres (< 2 ng/ml) fue del 37,0 % y del 59,4 %, respectivamente.

Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más

La frecuencia y el tipo de reacciones adversas en adolescentes con Trastorno Bipolar I fueron similares a las de los adultos excepto para 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.

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

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

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 la fatiga se observaron con mayor frecuencia en pacientes con trastorno bipolar que en pacientes con esquizofrenia.

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

Trastorno asociado al juego y otros trastornos del control de los impulsos
Los pacientes tratados con aripiprazol pueden presentar trastorno asociado al juego, hipersexualidad, compra compulsiva y atracones o ingesta compulsiva (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas

En ensayos clínicos y durante la experiencia tras la comercialización se ha identificado sobredosis aguda accidental o intencionada 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 accidental con solo aripiprazol (hasta 195 mg) en niños sin ningún desenlace fatal. Los signos y síntomas médicos potencialmente graves notificados incluyeron somnolencia, pérdida transitoria del conocimiento y síntomas extrapiramidales.

Manejo de una sobredosis

El tratamiento de la sobredosis debe concentrarse en una terapia de soporte, 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.

La administración de carbón activado (50 g), una hora después de aripiprazol, disminuyó la C_{max} en el 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.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: psicolépticos, 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 D_2 de la dopamina y 5-HT_{1A} de la serotonina y un antagonismo con los receptores 5-HT_{2A} 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 D_2 y D_3 dopaminérgicos, 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} serotoninérgicos y una moderada afinidad por los receptores D_4 dopaminérgicos, 5-HT_{2C} y 5-HT_7, α-1 adrenérgicos y H_1 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.

La administración una vez al día de dosis entre 0,5 mg y 30 mg de aripiprazol a voluntarios sanos durante 2 semanas, produjo una reducción dosis dependiente en la unión del ^{11}C-racloprida, que es un ligando del receptor D_2/D_3, al caudado y al putamen; detectado por tomografía de emisión de positrones.

Eficacia clínica y seguridad

Adultos

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 en las escalas de valoración utilizadas como objetivos secundarios, incluyendo la PANNS y la Escala de Valoración de Montgomery-Asberg (MADRS) 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; menos pacientes tuvieron significativamente un aumento de al menos un 7 % 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 o 13 % de pacientes evaluables) comparados con olanzapina (n = 45 o 33 % de pacientes evaluables).

Parámetros lipídicos

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

En un análisis agrupado de parámetros lipídicos de ensayos clínicos controlados con placebo, no se ha observado que aripiprazol induzca modificaciones clínicamente relevantes en los niveles de colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL).

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 del tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 42 días y la mediana de la 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 del tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 30 días y la mediana de la duración fue de 194 días.

Episodios maníacos en pacientes con Trastorno Bipolar I
En dos ensayos en monoterapia de 3 semanas de duración, a dosis flexibles y controlados con placebo, en pacientes que presentaban episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I, aripiprazol demostró una eficacia superior con respecto a placebo en la reducción de los síntomas maníacos más allá de las 3 semanas. 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, en pacientes que presentaban episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I, aripiprazol no logró demostrar una eficacia superior al placebo.

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. Aripiprazol también demostró una proporción comparable 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 aleatorización, 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 (con puntuaciones totales en la escala de evaluación de la manía joven [YMRS] 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 en las puntuaciones de la escala de impresión clínica global para el trastorno bipolar (CGI-BP), de gravedad de la enfermedad en manía (SOI; manía).

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

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 grupo 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.

Población pediátrica

Esquizofrenia en adolescentes
En un ensayo controlado con placebo de 6 semanas con 302 pacientes esquizofrénicos adolescentes (de 13 a 17 años), que presentaban síntomas psicóticos positivos o negativos, se observó una mejoría estadísticamente significativamente mayor con aripiprazol que con placebo.

En un sub-análisis de pacientes adolescentes de edades comprendidas entre los 15 y los 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.

En un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, de 60 a 89 semanas de duración en pacientes adolescentes (n = 146; de edades entre los 13 y los 17 años) con esquizofrenia, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de recaída de los síntomas psicóticos entre los grupos de aripiprazol (19,39 %) y placebo (37,50 %). La estimación puntual del cociente de riesgos instantáneos (CRI) (Hazard Ratio) general (de todos los pacientes) fue de 0,461 (intervalo de confianza del 95 %: 0,242 a 0,879) en la población completa. En el análisis de subgrupos, la estimación puntual del CRI fue de 0,495 para los pacientes de 13 a 14 años, comparado con el 0,454 para los pacientes de 15 a 17 años. Sin embargo, la estimación del CRI del grupo de menor edad (de 13 a 14 años) no fue precisa, reflejando el menor número de pacientes incluidos en dicho grupo (aripiprazol: n = 29; placebo: n = 12), y el intervalo de confianza de dicha estimación (con valores comprendidos entre 0,151 y 1,628) no permitió extraer conclusiones sobre la presencia de un efecto terapéutico. En cambio, el intervalo de confianza del 95% del CRI en el subgrupo de mayor edad (aripiprazol: n = 69; placebo: n = 36) fue del 0,242 al 0,879 y, por lo tanto, puede deducirse un efecto terapéutico en pacientes de mayor edad.

Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I en niños y adolescentes
En un ensayo controlado con placebo de 30 semanas en 296 niños y adolescentes (de 10 a 17 años), que cumplieron con el criterio DSM-IV (manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales) 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 posthoc, 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.

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)

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

Aripiprazol fue estudiado en pacientes de 6 a 17 años en dos ensayos clínicos de 8 semanas de duración, controlados con placebo [uno a dosis flexibles (2 mg/día a 15 mg/día) y otro a dosis fijas (5 mg/día, 10 mg/día o 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 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 a 26 semanas con aripiprazol (2 mg/día a 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 a dosis fijas, 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 Tic Severity 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) y de 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 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 flexibles 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 tratado con 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 9,62 en el grupo 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 al titular del medicamento de referencia del principio activo aripiprazol 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).

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

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

Metabolismo o 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 dehidroaripiprazol 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 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.

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 por las diferencias de peso corporal.

Farmacocinética en poblaciones especiales

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 ningún efecto relacionado con la edad, en un análisis farmacocinético en la población de 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 en la población de pacientes esquizofrénicos.

Tabaquismo

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

Una evaluación farmacocinética de la población no demuestra ninguna evidencia clínica significativa de los efectos de fumar en la farmacocinética de aripiprazol.

Etnia
El estudio de la farmacocinética de aripiprazol en humanos mostró que no hay ninguna evidencia de diferencias relacionadas con la raza.

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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Sólo se observaron efectos toxicológicamente significativos a dosis o exposiciones que excedían los límites de dosificación o de exposición máxima 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 mg/kg/día 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 medio 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 mg/kg/día a 125 mg/kg/día (1 a 3 veces el AUC medio en niveles estables de la dosis clínicamente recomendada o 16 a 81 veces la dosis máxima recomendada en humanos en mg/m^2). Sin embargo, las concentraciones de los conjugados de sulfato de hidroxiaripiprazol en la bilis humana a la dosis máxima propuesta, 30 mg al día, no superaban el 6 % de las concentraciones encontradas en la bilis de monos en el estudio de 39 semanas, estando muy por debajo (6 %) de sus límites de solubilidad *in vitro*.

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

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Tractiva 5 mg comprimidos EFG:
Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Celulosa microcristalina
Hidroxipropilcelulosa
Estearato de magnesio
Carmín de índigo (E132)

Tractiva 10 mg comprimidos EFG:
Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Celulosa microcristalina
Hidroxipropilcelulosa
Estearato de magnesio
Óxido de hierro rojo (E172)

Tractiva 15 mg comprimidos EFG:
Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Celulosa microcristalina
Hidroxipropilcelulosa
Estearato de magnesio
Óxido de hierro amarillo (E172)

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

Los comprimidos se acondicionan en blísteres de PA + Aluminio + PVC sellado con Aluminio.

Tamaños de envase: Se presenta en envases normales de 28 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

EXELTIS HEALTHCARE, S.L.
Avda de Miralcampo 7
Polígono Industrial Miralcampo.
19200 Azuqueca de Henares. Guadalajara.

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

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tractiva 5 mg comprimidos EFG. Nº de registro: 81.063
Tractiva 10 mg comprimidos EFG. Nº de registro: 81.064
Tractiva 15 mg comprimidos EFG. Nº de registro: 81.065

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

Julio 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2026

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