

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**Aripiprazolo Teva 5 mg compresse**  
**Aripiprazolo Teva 10 mg compresse**  
**Aripiprazolo Teva 15 mg compresse**

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di aripiprazolo.  
Eccipiente con effetto noto: 29,5 mg di lattosio per compressa.

Ogni compressa contiene 10 mg di aripiprazolo.  
Eccipiente con effetto noto: 59,0 mg di lattosio per compressa.

Ogni compressa contiene 15 mg di aripiprazolo.  
Eccipiente con effetto noto: 88,5 mg di lattosio per compressa.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

#### **5 mg**

Comprese di colore giallo chiaro, di forma rotonda, piatte e con bordo smussato, con impresso "5" su un lato e lisce sull'altro. Il diametro è di 5 mm.

#### **10 mg**

Comprese oblunghe di colore rosa-rosa chiaro, con impresso "10" su un lato e una linea di incisione sull'altro. Le dimensioni sono di 8,1 mm x 4,5 mm.  
La compressa può essere divisa in dosi uguali.

#### **15 mg**

Comprese di colore giallo chiaro, di forma rotonda, piatte e con bordo smussato, con impresso "15" su un lato e una linea di incisione sull'altro. Il diametro è di 7,1 mm.  
La compressa può essere divisa in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

*Aripiprazolo Teva* è indicato per il trattamento della schizofrenia negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 15 anni.

*Aripiprazolo Teva* è indicato per il trattamento di episodi maniacali di entità da moderata a grave nei pazienti con Disturbo Bipolare di Tipo I e per la prevenzione di un nuovo episodio maniacale negli

adulti che hanno manifestato prevalentemente episodi maniacali e i cui episodi maniacali hanno risposto al trattamento con aripiprazolo (vedere paragrafo 5.1).

*Aripiprazolo Teva* è indicato per il trattamento della durata massima di 12 settimane degli episodi maniacali di entità da moderata a grave negli adolescenti affetti da Disturbo Bipolare di Tipo I di età pari o superiore a 13 anni (vedere paragrafo 5.1).

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

### **Posologia**

#### Adulti

##### *Schizofrenia*

La dose iniziale raccomanda di aripiprazolo è di 10 o 15 mg/die, con una dose di mantenimento di 15 mg/die somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti.

L'aripiprazolo è efficace ad un dosaggio compreso tra 10 e 30 mg/die. Non è stato dimostrato un incremento dell'efficacia a dosaggi maggiori di una dose giornaliera di 15 mg, anche se singoli pazienti possono trarre beneficio da una dose maggiore. La dose massima giornaliera non deve superare i 30 mg.

##### *Episodi maniacali nei pazienti con Disturbo Bipolare di Tipo I*

La dose iniziale raccomandata di aripiprazolo è di 15 mg, somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti, come monoterapia o come terapia combinata (vedere paragrafo 5.1). Alcuni pazienti possono trarre beneficio da una dose più elevata. La dose massima giornaliera non deve superare i 30 mg.

##### *Prevenzione delle recidive di episodi maniacali nel Disturbo Bipolare di Tipo I*

Per la prevenzione delle recidive di episodi maniacali nei pazienti in trattamento con aripiprazolo in monoterapia o in terapia combinata, continuare la terapia allo stesso dosaggio. Sulla base della condizione clinica del paziente, si deve prendere in considerazione un aggiustamento del dosaggio giornaliero, inclusa una riduzione della dose.

#### Popolazione pediatrica

*Schizofrenia negli adolescenti di età pari o superiore a 15 anni:* la dose raccomandata di aripiprazolo è di 10 mg/die, somministrata una volta al giorno indipendentemente dai pasti. Il trattamento deve essere iniziato alla dose di 2 mg (es. utilizzando una soluzione orale) per 2 giorni, aggiustato a 5 mg per altri 2 giorni, fino a raggiungere il dosaggio giornaliero raccomandato di 10 mg. Quando appropriati, i successivi aumenti della dose devono essere somministrati con incrementi di 5 mg, senza superare la dose massima giornaliera di 30 mg (vedere paragrafo 5.1).

L'aripiprazolo è efficace a dosi comprese tra 10 e 30 mg/die. Non è stato dimostrato un incremento dell'efficacia a dosaggi maggiori di una dose giornaliera di 10 mg, anche se singoli pazienti possono trarre beneficio da una dose più elevata.

L'uso di aripiprazolo non è raccomandato nei pazienti affetti da schizofrenia di età inferiore a 15 anni a causa di dati insufficienti sulla sicurezza e l'efficacia del prodotto (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

*Episodi maniacali nel Disturbo Bipolare di Tipo I negli adolescenti di età pari o superiore a 13 anni:* la dose raccomandata di aripiprazolo è di 10 mg/die, somministrata una volta al giorno indipendentemente dai pasti. Il trattamento deve essere iniziato alla dose di 2 mg (es. utilizzando una soluzione orale) per 2 giorni, aggiustato a 5 mg per altri 2 giorni, quotidiana fino a raggiungere il dosaggio giornaliero raccomandato di 10 mg.

La durata del trattamento deve essere quella minima necessaria per il controllo dei sintomi, e non deve superare le 12 settimane. Non è stato dimostrato un aumento dell'efficacia a dosaggi superiori a una dose giornaliera di 10 mg, e una dose giornaliera di 30 mg è associata con un'incidenza sostanzialmente più elevata di reazioni avverse significative, inclusi eventi correlati a sintomi extrapiramidali, sonnolenza, affaticamento e aumento di peso (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, dosi superiori a 10 mg/die devono essere usate solo in casi eccezionali e con un attento monitoraggio clinico (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

I pazienti più giovani hanno un rischio più elevato di manifestare eventi avversi associati ad aripiprazolo. Pertanto, l'uso di aripiprazolo non è raccomandato nei pazienti di età inferiore a 13 anni (vedere sezioni 4.8 e 5.1).

*Irritabilità associata a disturbo autistico:* la sicurezza e l'efficacia di aripiprazolo nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono ancora state stabilite. I dati attualmente disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non può essere formulata alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

*Tic associati alla sindrome di Tourette:* la sicurezza e l'efficacia di aripiprazolo nei bambini e negli adolescenti dai 6 ai 18 anni di età non sono state ancora stabilite. I dati attualmente disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non può essere formulata alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione epatica*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. I dati disponibili sui pazienti con compromissione epatica grave non sono sufficienti a formulare raccomandazioni. In questi pazienti il dosaggio deve essere gestito con cautela. Comunque, la dose massima giornaliera di 30 mg deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione renale*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale.

#### *Anziani*

La sicurezza e l'efficacia di aripiprazolo nel trattamento della schizofrenia e degli episodi maniacali nel Disturbo Bipolare di Tipo I nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni non sono state stabilite. Data la maggiore sensibilità di questa popolazione di pazienti, quando le condizioni cliniche lo permettono, deve essere valutata una dose iniziale inferiore (vedere paragrafo 4.4).

#### *Sesso*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile (vedere paragrafo 5.2).

#### *Fumatori*

In accordo alla via metabolica di aripiprazolo, non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei fumatori (vedere paragrafo 4.5).

#### *Aggiustamenti della dose dovuti a interazioni*

In caso di somministrazione concomitante dell'aripiprazolo e di forti inibitori di CYP3A4 o CYP2D6, la dose di aripiprazolo deve essere ridotta. Quando l'inibitore di CYP3A4 o CYP2D6 viene eliminato dalla terapia combinata, la dose di aripiprazolo deve essere aumentata (vedere paragrafo 4.5).

Quando l'aripiprazolo viene somministrato contemporaneamente ad un forte induttore del CYP3A4, la dose di aripiprazolo deve essere aumentata. Quando l'induttore di CYP3A4 viene eliminato dalla

terapia combinata, la dose di aripiprazolo deve essere ridotta alla dose raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

### **Modo di somministrazione**

Le compresse sono per uso orale.

Le compresse orodispersibili o la soluzione orale possono essere utilizzate come alternativa alle compresse per i pazienti che hanno difficoltà a deglutire le compresse (vedere paragrafo 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Durante il trattamento antipsicotico, il miglioramento della condizione clinica del paziente può richiedere da molti giorni ad alcune settimane. I pazienti devono essere attentamente monitorati durante questo periodo.

#### Tendenza suicida

Il verificarsi di un comportamento suicida è inerente alla malattia psicotica e ai disturbi dell'umore, e in alcuni casi è stato segnalato subito dopo l'inizio o il passaggio al trattamento antipsicotico, incluso il trattamento con aripiprazolo (vedere paragrafo 4.8). Un attento monitoraggio dei pazienti ad alto rischio deve accompagnare il trattamento antipsicotico.

#### Patologie cardiovascolari

Aripiprazolo deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da patologie cardiovascolari (storia di infarto del miocardio o di cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca o anomalie della conduzione), patologie cerebrovascolari, condizioni che possono predisporre all'ipotensione (disidratazione, ipovolemia e trattamento con medicinali antipertensivi) o ipertensione, inclusa quella accelerata o maligna.

Sono stati segnalati casi di tromboembolia venosa (TEV) associati a medicinali antipsicotici. Poiché i pazienti trattati con antipsicotici hanno spesso presentato fattori di rischio acquisiti per la TEV, tutti i possibili fattori di rischio per la TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con l'aripiprazolo, e devono essere intraprese delle misure preventive.

#### Prolungamento dell'intervallo QT

Negli studi clinici con aripiprazolo, l'incidenza del prolungamento dell'intervallo QT è stata paragonabile a quella riscontrata con il placebo. L'aripiprazolo deve essere usato con cautela nei pazienti con una storia familiare di prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.8).

#### Discinesia tardiva

In studi clinici di durata pari o inferiore a un anno, sono stati riportati casi non comuni di discinesia emersa durante il trattamento con aripiprazolo. Se si manifestano segni e sintomi di discinesia tardiva in un paziente in trattamento con aripiprazolo, si deve prendere in considerazione una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.8). Questi sintomi possono peggiorare nel tempo o possono anche insorgere dopo l'interruzione del trattamento.

#### Altri sintomi extrapiramidali

Negli studi clinici pediatrici sull'aripiprazolo sono stati osservati acatisia e parkinsonismo. Se si manifestano segni e sintomi di altri sintomi extrapiramidali in un paziente in trattamento con l'aripiprazolo, si devono prendere in considerazione una riduzione della dose e un attento monitoraggio clinico.

### Sindrome neurolettica maligna

La sindrome neurolettica maligna è un complesso di sintomi potenzialmente fatale associato agli antipsicotici. Negli studi clinici, sono stati segnalati rari casi di sindrome neurolettica maligna durante il trattamento con l'aripirazolo. Le manifestazioni cliniche della sindrome neurolettica maligna sono iperpiressia, rigidità muscolare, stato mentale alterato e segni di instabilità autonoma (polso o pressione sanguigna irregolare, tachicardia, diaforesi e disritmie cardiache). Altri segni possono essere un aumento della creatina fosfochinasi, mioglobinuria (rabbdomiolisi) e insufficienza renale acuta. Tuttavia, sono stati segnalati anche elevati livelli di creatina fosfochinasi e rabbdomiolisi non necessariamente associati a sindrome neurolettica maligna. Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi della sindrome neurolettica maligna, o si presenta febbre alta inspiegabile senza altre manifestazioni cliniche di sindrome neurolettica maligna, la somministrazione di tutti gli antipsicotici, compreso l'aripirazolo, deve essere interrotta.

### Convulsioni

Negli studi clinici, sono stati segnalati casi non comuni di convulsioni durante il trattamento con l'aripirazolo. Pertanto, l'aripirazolo deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno una storia di disturbi convulsivi o hanno patologie associate a convulsioni (vedere paragrafo 4.8).

### Pazienti anziani con psicosi correlata a demenza

#### *Aumento della mortalità*

In tre studi controllati con placebo (n = 938; età media: 82,4 anni; intervallo: 56-99 anni) con l'aripirazolo in pazienti anziani con psicosi associata a morbo di Alzheimer, i pazienti trattati con aripirazolo avevano un rischio di morte maggiore rispetto a quelli che assumevano placebo. Il tasso di mortalità nei pazienti trattati con l'aripirazolo era del 3,5%, rispetto all'1,7% del gruppo placebo. Nonostante le cause di morte siano state varie, la maggior parte dei decessi risultarono essere di natura cardiovascolare (es. insufficienza cardiaca, morte improvvisa) o infettiva (es. polmonite) (vedere paragrafo 4.8).

#### *Reazioni avverse cerebrovascolari*

Negli stessi studi sono state riportate reazioni avverse cerebrovascolari (es. ictus, attacco ischemico transitorio), nei pazienti (età media: 84 anni; intervallo: 78-88 anni), alcune delle quali fatali. In totale, in questi studi l'1,3% dei pazienti trattati con l'aripirazolo ha manifestato reazioni avverse cerebrovascolari, rispetto allo 0,6% dei pazienti trattati con placebo. Questa differenza non è stata statisticamente significativa. Tuttavia, in uno di questi studi, a dose fissa, si è riscontrata una significativa relazione dose-risposta per le reazioni avverse cerebrovascolari nei pazienti trattati con l'aripirazolo (vedere paragrafo 4.8).

Aripirazolo non è indicato per il trattamento dei pazienti con psicosi correlata alla demenza.

### Iperglicemia e diabete mellito

Iperglicemia, in alcuni casi estrema e associata a chetoacidosi, coma iperosmolare o morte, è stata segnalata in pazienti trattati con antipsicotici atipici, incluso l'aripirazolo. I fattori di rischio che possono predisporre i pazienti a gravi complicazioni comprendono obesità e una storia familiare di diabete. Negli studi clinici con l'aripirazolo, non ci sono state differenze significative nel tasso d'incidenza delle reazioni avverse correlate a iperglicemia (incluso il diabete) o nei valori della glicemia rispetto al placebo. Non sono disponibili stime di rischio precise che permettano confronti diretti per le reazioni avverse correlate ad iperglicemia nei pazienti trattati con l'aripirazolo e con antipsicotici atipici. I pazienti trattati con antipsicotici, incluso l'aripirazolo, devono essere monitorati al fine di rilevare segni e sintomi dell'iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) ed i pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per il diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per valutare il peggioramento del controllo glicemico (vedere paragrafo 4.8).

### Ipersensibilità

Con l'aripirazolo possono insorgere reazioni di ipersensibilità caratterizzate da sintomi allergici (vedere paragrafo 4.8).

### Aumento di peso

Nei pazienti schizofrenici e con mania bipolare si osserva comunemente un aumento di peso che può portare a gravi complicazioni, dovuto a comorbidità, all'uso di antipsicotici che causano aumento di peso o a una gestione dello stile di vita inadeguata. Dopo la commercializzazione, è stato segnalato un aumento di peso nei pazienti trattati con aripirazolo. Quando si verifica, interessa solitamente pazienti con significativi fattori di rischio, come una storia di diabete, patologia della tiroide o adenoma dell'ipofisi. Negli studi clinici l'aripirazolo non ha mostrato di indurre, negli adulti, un aumento di peso clinicamente significativo (vedere paragrafo 5.1). Negli studi clinici effettuati su pazienti adolescenti affetti da mania bipolare, è stato dimostrato che l'aripirazolo è associato a un aumento di peso corporeo dopo 4 settimane di trattamento. L'aumento di peso deve essere monitorato nei pazienti adolescenti con mania bipolare. Se l'aumento di peso è clinicamente significativo, si deve considerare una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.8).

### Disfagia

Dismotilità esofagea e aspirazione sono state associate all'uso di antipsicotici, incluso l'aripirazolo. L'aripirazolo deve essere usato con cautela nei pazienti a rischio di polmonite *ab ingestis*.

### Gioco d'azzardo patologico e altri disturbi del controllo degli impulsi

In corso di trattamento con aripirazolo, i pazienti possono manifestare un aumento degli impulsi, in particolare per il gioco d'azzardo, e l'incapacità di controllare tali impulsi. Tra gli altri impulsi riportati: aumento degli impulsi sessuali, compulsione negli acquisti, alimentazione incontrollata o compulsiva e altri comportamenti impulsivi e compulsivi. In corso di trattamento con aripirazolo, è importante che i prescrittori pongano ai pazienti, o a chi li assiste, domande specifiche circa l'aumento o lo sviluppo di nuovi impulsi al gioco, impulsi sessuali, compulsione negli acquisti, alimentazione incontrollata o compulsiva o altri impulsi. Si deve tenere presente che i sintomi correlati a disturbi del controllo degli impulsi possono essere associati al disturbo di base; tuttavia, in alcuni casi è stata segnalata la cessazione degli impulsi con la riduzione della dose o la sospensione del medicinale. Se non riconosciuti, i disturbi del controllo degli impulsi possono comportare un danno sia al paziente che ad altre persone. Se un paziente sviluppa tali impulsi durante il trattamento con aripirazolo, prendere in considerazione la riduzione della dose o la sospensione del medicinale (vedere paragrafo 4.8).

### Pazienti con comorbidità del disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD)

Nonostante l'elevata frequenza di comorbidità del Disturbo Bipolare di Tipo I e di ADHD, sono disponibili dati molto limitati sulla sicurezza dell'uso concomitante dell'aripirazolo e di stimolanti; pertanto, si deve prestare estrema cautela quando questi medicinali vengono somministrati in concomitanza.

### Cadute

Aripirazolo può causare sonnolenza, ipotensione posturale, instabilità motoria e sensoriale, che possono indurre cadute. Fare attenzione nel trattare i pazienti a più alto rischio, e prendere in considerazione una dose iniziale inferiore (per es. pazienti anziani o debilitati; vedere paragrafo 4.2).

### Eccipienti

#### - Lattosio

Le compresse contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### - Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

A causa del suo antagonismo del recettore adrenergico  $\alpha_1$ , l'aripiprazolo può potenzialmente aumentare l'effetto di alcuni medicinali antipertensivi.

Visti gli effetti primari di aripiprazolo a livello del sistema nervoso centrale, si deve prestare cautela quando l'aripiprazolo si somministra in associazione ad alcol o ad altri medicinali ad azione centrale che causano reazioni avverse sovrapponibili, come sedazione (vedere paragrafo 4.8).

Si deve prestare cautela se si somministra l'aripiprazolo in concomitanza con medicinali noti per causare un prolungamento dell'intervallo QT o uno squilibrio elettrolitico.

##### Possibilità che altri medicinali influenzino l'aripiprazolo

Un bloccante della secrezione acida dello stomaco, l' $H_2$  antagonista famotidina, riduce il tasso di assorbimento di aripiprazolo, ma si ritiene che questo effetto non sia clinicamente rilevante.

Aripiprazolo è metabolizzato da vie multiple che coinvolgono gli enzimi CYP2D6 e CYP3A4 ma non gli enzimi CYP1A. Pertanto, non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei fumatori.

##### *Chinidina e altri inibitori del CYP2D6*

In uno studio clinico su soggetti sani, un forte inibitore del CYP2D6 (chinidina) ha incrementato l'AUC dell'aripiprazolo del 107%, senza alterare la  $C_{max}$ . L'AUC e la  $C_{max}$  del deidro-aripiprazolo, il metabolita attivo, sono diminuite rispettivamente del 32% e del 47%. La dose dell'aripiprazolo deve essere ridotta a circa la metà della dose prescritta in caso di somministrazione concomitante dell'aripiprazolo e della chinidina. Si può supporre che altri forti inibitori del CYP2D6, come la fluoxetina e la paroxetina, abbiano effetti simili, e si devono quindi applicare analoghe riduzioni della dose.

##### *Ketoconazolo e altri inibitori del CYP3A4*

In uno studio clinico su soggetti sani, un forte inibitore del CYP3A4 (ketoconazolo) ha incrementato l'AUC e la  $C_{max}$  dell'aripiprazolo rispettivamente del 63% e del 37%. L'AUC e la  $C_{max}$  del deidro-aripiprazolo sono aumentate rispettivamente del 77% e del 43%. Nei metabolizzatori lenti per CYP2D6, l'uso concomitante di forti inibitori del CYP3A4 può causare concentrazioni plasmatiche dell'aripiprazolo più elevate che nei metabolizzatori veloci per CYP2D6. Quando si prende in considerazione la somministrazione concomitante di ketoconazolo o altri forti inibitori di CYP3A4 e aripiprazolo, i potenziali benefici per il paziente devono superare i rischi potenziali. In caso di somministrazione concomitante di ketoconazolo e aripiprazolo, la dose dell'aripiprazolo deve essere ridotta a circa la metà di quella prescritta. Si può supporre che altri forti inibitori di CYP3A4, come itraconazolo e gli inibitori delle proteasi dell'HIV, abbiano effetti simili, e si devono quindi applicare analoghe riduzioni della dose (vedere paragrafo 4.2).

In seguito all'interruzione della terapia con l'inibitore del CYP2D6 o del CYP3A4, il dosaggio dell'aripiprazolo deve essere aumentato al livello precedente l'inizio della terapia concomitante.

Quando si usano inibitori deboli del CYP3A4 (es. diltiazem) o del CYP2D6 (es. escitalopram) in concomitanza con l'aripiprazolo, ci si può attendere un modesto aumento delle concentrazioni plasmatiche di aripiprazolo.

##### *Carbamazepina e altri induttori del CYP3A4*

In seguito a somministrazione concomitante di carbamazepina, un forte induttore del CYP3A4, e di aripiprazolo orale in pazienti con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo, le medie geometriche della  $C_{max}$  e dell'AUC per l'aripiprazolo sono state inferiori rispettivamente del 68% e del 73% rispetto a

quando veniva somministrato solo l'aripiprazolo (30 mg). Analogamente, le medie geometriche della  $C_{max}$  e dell'AUC per deidro-aripiprazolo in seguito alla concomitante somministrazione di carbamazepina erano inferiori rispettivamente del 69% e del 71%, rispetto a quelle ottenute dopo somministrazione del solo aripiprazolo.

La dose di aripiprazolo deve essere raddoppiata in caso di somministrazione concomitante dell'aripiprazolo e della carbamazepina. Ci si può aspettare che la somministrazione concomitante di aripiprazolo e altri induttori del CYP3A4 (come rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbital, primidone, efavirenz, nevirapina ed erba di San Giovanni) abbiano gli stessi effetti, e si devono quindi applicare analoghe riduzioni della dose. Dopo interruzione del trattamento con forti induttori del CYP3A4, il dosaggio dell'aripiprazolo deve essere ridotto alla dose raccomandata.

#### *Valproato e litio*

Quando valproato o litio sono stati somministrati in concomitanza con aripiprazolo, non si sono registrati cambiamenti clinicamente significativi nelle concentrazioni di aripiprazolo, e quindi non sono necessari aggiustamenti della dose quando valproato o litio sono somministrati assieme ad aripiprazolo.

#### Possibilità che aripiprazolo influenzi altri medicinali

Negli studi clinici, dosi di 10-30 mg/die di aripiprazolo non hanno avuto effetti significativi sul metabolismo dei substrati del CYP2D6 (rapporto destrometorfano/3-metossimorfano), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazolo) e CYP3A4 (destrometorfano). Inoltre, aripiprazolo e deidro-aripiprazolo non hanno mostrato *in vitro* alcun potenziale di alterazione del metabolismo mediato dal CYP1A2. Pertanto, è improbabile che aripiprazolo causi interazioni farmacologiche clinicamente importanti mediate da questi enzimi.

Quando l'aripiprazolo è stato somministrato in concomitanza con valproato, litio o lamotrigina non si sono registrati cambiamenti clinicamente importanti nelle concentrazioni di valproato, litio o lamotrigina.

#### *Sindrome serotoninergica*

Casi di sindrome serotoninergica sono stati segnalati in pazienti in trattamento con aripiprazolo, e possibili segni e sintomi di questa condizione possono insorgere nei casi di uso concomitante con altri medicinali serotoninergici, come gli SSRI/SNRI, o con medicinali in grado di aumentare le concentrazioni dell'aripiprazolo (vedere paragrafo 4.8).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non sono disponibili studi adeguati e accuratamente controllati con aripiprazolo su donne in gravidanza. Sono state segnalate anomalie congenite; tuttavia, non è stato possibile stabilire una relazione causale con aripiprazolo.

Gli studi condotti sugli animali non sono stati in grado di escludere una potenziale tossicità sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3). Le pazienti devono essere avvisate di informare il medico nel caso siano in gravidanza o intendano avviare una gravidanza durante il trattamento con aripiprazolo. A causa delle insufficienti informazioni sulla sicurezza nell'uomo e delle questioni sollevate dagli studi riproduttivi sugli animali, questo medicinale non deve essere usato in gravidanza salvo che il beneficio atteso giustifichi chiaramente il rischio potenziale per il feto.

I neonati esposti ad antipsicotici (incluso aripiprazolo) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio, dopo il parto, di reazioni avverse, tra cui sintomi extrapiramidali e/o da astinenza che potrebbero essere di diversa entità e durata. Sono stati segnalati agitazione, ipertonìa, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria o disturbo della nutrizione. Di conseguenza, i neonati devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.8).

### Allattamento



L'aripiprazolo è escreto nel latte materno. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con aripiprazolo, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

#### Fertilità

In base ai dati degli studi sulla tossicità riproduttiva, aripiprazolo non ha compromesso la fertilità.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Aripiprazolo altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari a causa dei possibili effetti sul sistema nervoso e sulla visione, ad esempio sedazione, sonnolenza, sincope, visione offuscata, diplopia (vedere paragrafo 4.8).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati più comuni segnalati negli studi controllati con placebo sono acatisia e nausea, ciascuna delle quali si verifica in più del 3% dei pazienti trattati con aripiprazolo orale.

##### Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

Le incidenze delle reazioni avverse da farmaco (ADR) associate alla terapia con aripiprazolo sono indicate nella tabella sottostante. La tabella si basa sugli eventi avversi segnalati durante gli studi clinici e/o nell'uso post-marketing. Tutte le reazioni avverse sono riportate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza; molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

La frequenza delle reazioni avverse segnalate durante la vigilanza post-marketing non può essere determinata in quanto essi derivano da segnalazioni spontanee. Conseguentemente, la frequenza di queste reazioni avverse si considera come "non nota".

	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Non nota</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Reazione allergica (es. reazione anafilattica, angioedema che include lingua tumefatta, edema della lingua, edema della faccia, prurito o orticaria)
<b>Patologie endocrine</b>		Iperprolattinemia	Coma diabetico iperosmolare Chetoacidosi diabetica
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Diabete mellito	Iperglicemia	Iponatremia Anoressia Peso diminuito Peso aumentato
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Insonnia Ansia	Depressione Ipersessualità	Tentato suicidio Idea suicida e suicidio

	Irrequietezza		riuscito (vedere paragrafo 4.4) Gioco d'azzardo patologico Disturbo del controllo degli impulsi Alimentazione incontrollata Acquisti compulsivi Poriomania Aggressione Agitazione Nervosismo
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Acetisia Disturbo extrapiramidale Tremore Cefalea Sedazione Sonnolenza Capogiro	Discinesia tardiva Distonia	Sindrome maligna da neurolettici (SNM) Convulsione da grande male Sindrome da serotonina Disturbo della parola
<b>Patologie dell'occhio</b>	Visione offuscata	Diplopia	Crisi oculogira
<b>Patologie cardiache</b>		Tachicardia	Morte improvvisa inspiegata Torsioni di punta Prolungamento dell'intervallo QT Aritmie ventricolari Arresto cardiaco Bradycardia
<b>Patologie vascolari</b>		Ipotensione ortostatica	Tromboembolia venosa (che include embolia polmonare e trombosi venosa profonda) Ipertensione Sincope
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Singhiozzi	Polmonite da aspirazione Spasmo orofaringeo Laringospasmo
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Stipsi Dispepsia Nausea Ipersecrezione salivare Vomito		Pancreatite Disfagia Diarrea Fastidio addominale Fastidio allo stomaco
<b>Patologie epatobiliari</b>			Insufficienza epatica Epatite Ittero Alanina aminotransferasi aumentata (ALT) Aspartato

			aminotransferasi aumentata (AST) Gamma-glutamyltransferasi aumentata (GGT) Fosfatasi alcalina aumentata
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			Eruzione cutanea Reazione di fotosensibilità Alopecia Iperidrosi
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			Rabdomiolisi Mialgia Rigidità
<b>Patologie renali e urinarie</b>			Incontinenza urinaria Ritenzione di urina
<b>Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali</b>			Sindrome da astinenza da droga neonatale (vedere paragrafo 4.6)
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>			Priapismo
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Affaticamento		Disturbo della termoregolazione (es. ipotermia, piressia) Dolore toracico Edema periferico
<b>Esami diagnostici</b>			Glucosio ematico aumentato Emoglobina glicosilata aumentata Fluttuazione del glucosio ematico Creatinfosfochinasi aumentata

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Adulti*

##### *Sintomi extrapiramidali*

*Schizofrenia* - in uno studio controllato a lungo termine della durata di 52 settimane, i pazienti trattati con aripiprazolo hanno avuto un'incidenza globale (25,8%) di sintomi extrapiramidali, tra cui parkinsonismo, acatisia, distonia e discinesia, minore dei pazienti trattati con aloperidolo (57,3%). In uno studio a lungo termine controllato con placebo della durata di 26 settimane, l'incidenza di sintomi extrapiramidali è stata del 19% nei pazienti trattati con aripiprazolo e del 13,1% nei pazienti trattati con placebo. In un altro studio a lungo termine controllato con placebo della durata di 26 settimane, l'incidenza dei sintomi extrapiramidali è stata del 14,8% nei pazienti trattati con aripiprazolo e del 15,1% nei pazienti trattati con olanzapina.

*Episodi maniacali nei pazienti con Disturbo Bipolare di Tipo I* - in uno studio controllato della durata di 12 settimane, l'incidenza di sintomi extrapiramidali è stata del 23,5% nei pazienti trattati con l'aripiprazolo e del 53,3% nei pazienti trattati con aloperidolo. In un altro studio della durata di 12 settimane, l'incidenza di sintomi extrapiramidali è stata del 26,6% nei pazienti trattati con aripiprazolo e del 17,6% in quelli trattati con litio. In uno studio a lungo termine controllato con placebo, nella fase di mantenimento di 26 settimane, l'incidenza dei sintomi extrapiramidali è stata del 18,2% nei pazienti trattati con aripiprazolo e del 15,7% nei pazienti trattati con placebo.

#### *Acatisia*

In studi controllati con placebo, l'incidenza di acatisia nei pazienti bipolari è stata del 12,1% con aripiprazolo e del 3,2% con il placebo. Nei pazienti affetti da schizofrenia l'incidenza di acatisia è stata del 6,2% con aripiprazolo e del 3,0% con placebo.

#### *Distonia*

Effetto di classe: sintomi di distonia, anomale e prolungate contrazioni di gruppi muscolari, possono verificarsi in individui suscettibili durante i primi giorni del trattamento. I sintomi distonici includono: spasmo dei muscoli del collo, che a volte progredisce fino al restringimento della gola, difficoltà di deglutizione, difficoltà respiratorie e/o protrusione della lingua. Mentre questi sintomi possono verificarsi a basse dosi, gli stessi si verificano più frequentemente e con maggiore gravità con alta potenza e a dosi più alte dei medicinali antipsicotici di prima generazione. Un elevato rischio di distonia acuta è stato osservato nei maschi e nelle fasce di età più giovani.

#### *Prolattinemia*

Nelle sperimentazioni cliniche per l'indicazione o le indicazioni approvate e nell'esperienza post-marketing, durante il trattamento con aripiprazolo sono stati osservati sia l'aumento che la riduzione dei livelli sierici di prolattina rispetto al basale (vedere paragrafo 5.1).

#### *Parametri di laboratorio*

Il confronto tra aripiprazolo e placebo circa la percentuale di pazienti che manifestano cambiamenti di potenziale rilevanza clinica nei parametri di laboratorio di routine e nei parametri lipidici (vedere paragrafo 5.1) non ha rilevato differenze importanti dal punto di vista medico. Un aumento dei livelli di CPK (creatina fosfochinasi), generalmente transitorio e asintomatico, è stato osservato nel 3,5% dei pazienti trattati con aripiprazolo, e nel 2,0% dei pazienti che hanno ricevuto placebo.

#### *Popolazione pediatrica*

##### *Schizofrenia negli adolescenti di età pari o superiore a 15 anni*

In uno studio clinico a breve termine controllato con placebo condotto su 302 adolescenti (13-17 anni) con schizofrenia, la frequenza e il tipo di reazioni avverse sono risultati simili a quelli riscontrati negli adulti, tranne che per le seguenti reazioni, che sono state segnalate più frequentemente negli adolescenti trattati con aripiprazolo che negli adulti trattati con aripiprazolo (e più frequentemente che con placebo): sonnolenza/sedazione e disturbo extrapiramidale sono stati segnalati molto comunemente ( $\geq 1/10$ ), e secchezza della bocca, aumento dell'appetito ed ipotensione ortostatica sono stati segnalati comunemente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Anche il profilo di sicurezza in uno studio a lungo termine, in doppio cieco, controllato con placebo, è risultato simile eccetto che per le seguenti reazioni che sono state segnalate più frequentemente rispetto ai pazienti pediatrici trattati con placebo: sono stati riportati comunemente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) diminuzione di peso, incremento dell'insulina ematica, aritmia e leucopenia.

Il profilo di sicurezza in uno studio clinico di estensione in aperto della durata di 26 settimane è stato simile a quello osservato nello studio clinico a breve termine controllato con placebo.

Nella popolazione studiata degli adolescenti affetti da schizofrenia (13-17 anni) con esposizione fino a 2 anni, l'incidenza di bassi livelli sierici di prolattina nelle femmine (<3 ng/ml) e nei maschi (<2 ng/ml) è stata rispettivamente del 29,5% e del 48,3%.

Nella popolazione di adolescenti (13-17 anni) con schizofrenia esposti ad aripiprazolo a dosi da 5 a 30 mg per un massimo di 72 mesi, l'incidenza di bassi livelli sierici di prolattina nelle femmine (<3 ng/ml) e nei maschi (<2 ng/ml) è stata rispettivamente del 25,6% e del 45,0%.

In due studi a lungo termine con adolescenti schizofrenici (13-17 anni) e pazienti bipolari trattati con aripiprazolo, l'incidenza di bassi livelli di prolattina sierica nelle femmine (< 3 ng/ml) e nei maschi (< 2 ng/ml) è stata rispettivamente del 37,0 % e del 59,4 %.

#### *Episodi maniacali negli adolescenti affetti da Disturbo Bipolare di Tipo I di età pari o superiore a 13 anni*

La frequenza e la tipologia delle reazioni avverse negli adolescenti affetti da Disturbo Bipolare di Tipo I sono risultate simili a quelle riscontrate negli adulti, tranne che per le seguenti reazioni: molto comuni ( $\geq 1/10$ ) sonnolenza (23,0%), disordine extrapiramidale (18,4%), acatisia (16,0%) e affaticamento (11,8%); e comuni ( $\geq 1/100$ , < 1/10) dolore addominale superiore, aumento della frequenza cardiaca, aumento di peso, aumento dell'appetito, spasmi muscolari e discinesia.

Per le seguenti reazioni avverse si è riscontrata una possibile relazione dose risposta: disturbo extrapiramidale (le incidenze sono state del 9,1% a 10 mg, del 28,8% a 30 mg e dell'1,7% con placebo); e acatisia (le incidenze sono state del 12,1% a 10 mg, del 20,3% a 30 mg e dell'1,7% con placebo).

La variazione media del peso corporeo negli adolescenti affetti da Disturbo Bipolare di Tipo I dopo 12 e 30 settimane è stata rispettivamente di 2,4 kg e 5,8 kg per aripiprazolo e di 0,2 kg e 2,3 kg per il placebo.

Nella popolazione pediatrica, sonnolenza e affaticamento sono stati osservati con maggiore frequenza nei pazienti affetti da disturbo bipolare che in quelli affetti da schizofrenia.

Nella popolazione pediatrica bipolare (10-17 anni) con esposizione fino a 30 settimane, l'incidenza di bassi livelli sierici di prolattina nelle femmine (< 3 ng/ml) e nei maschi (< 2 ng/ml) è stata rispettivamente del 28,0% e del 53,3%.

#### *Gioco d'azzardo patologico e altri disturbi del controllo degli impulsi*

Gioco d'azzardo patologico, ipersessualità, compulsione negli acquisti e alimentazione incontrollata o compulsiva possono verificarsi nei pazienti trattati con aripiprazolo (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Segni e sintomi

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing, il sovradosaggio accidentale o intenzionale acuto dell'aripiprazolo da solo è stato identificato in pazienti adulti, con dosi stimate riportate fino a 1.260 mg, senza alcun esito fatale. I segni e sintomi osservati potenzialmente importanti dal punto di vista medico comprendevano letargia, aumento della pressione arteriosa, sonnolenza, tachicardia, nausea, vomito e diarrea. Inoltre, sono stati segnalati casi di sovradosaggio accidentale del solo aripiprazolo (fino a 195 mg) nei bambini, senza alcun esito fatale. I segni e sintomi riportati potenzialmente gravi dal punto di vista medico comprendevano sonnolenza, perdita di conoscenza transitoria e sintomi extrapiramidali.

### Trattamento del sovradosaggio

Il trattamento del sovradosaggio deve concentrarsi sulla terapia di supporto che mantenga in condizioni adeguate le vie aeree, l'ossigenazione e la ventilazione e sul controllo dei sintomi. Bisogna prendere in considerazione la possibilità del coinvolgimento di altri medicinali. Pertanto bisogna avviare immediatamente un monitoraggio cardiovascolare che includa un monitoraggio elettrocardiografico continuo per rilevare possibili aritmie. In caso di sovradosaggio sospetto o accertato da aripiprazolo, la supervisione medica e il monitoraggio devono continuare fino alla guarigione del paziente.

Il carbone attivo (50 g), somministrato un'ora dopo l'aripiprazolo, ha diminuito la  $C_{max}$  di aripiprazolo di circa il 41% e la AUC di circa il 51%, indicando che il carbone può essere un trattamento efficace in caso di sovradosaggio.

### Emodialisi

Nonostante non ci siano informazioni sull'effetto dell'emodialisi per il trattamento del sovradosaggio dell'aripiprazolo, è improbabile che l'emodialisi sia utile nel trattamento del sovradosaggio, poiché l'aripiprazolo è ampiamente legato alle proteine plasmatiche.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: psicolettici, altri antipsicotici, codice ATC: N05AX12.

#### Meccanismo d'azione

È stato proposto che l'efficacia di aripiprazolo nel trattamento della schizofrenia e del Disturbo Bipolare di Tipo I è mediata da una combinazione di agonismo parziale sui recettori dopaminergici  $D_2$  e sui recettori serotoninergici  $5HT_{1A}$  e di antagonismo sui recettori serotoninergici  $5HT_{2A}$ . In modelli animali di iperattività dopaminergica l'aripiprazolo ha mostrato proprietà antagoniste e proprietà agonista in modelli animali di ipoattività dopaminergica. L'aripiprazolo ha mostrato, in vitro, un'elevata affinità di legame per i recettori dopaminergici  $D_2$  e  $D_3$ , e per i recettori serotoninergici  $5HT_{1A}$  e  $5HT_{2A}$ , e una moderata affinità per i recettori dopaminergici  $D_4$ , per i recettori serotoninergici  $5HT_{2C}$  e  $5HT_7$ , per i recettori alfa-1 adrenergici e per i recettori istaminici  $H_1$ . L'aripiprazolo ha inoltre mostrato una moderata affinità di legame per il sito di ricaptazione della serotonina e un'affinità non apprezzabile per i recettori muscarinici. L'interazione con sottotipi recettoriali diversi da quelli dopaminergici e serotoninergici può spiegare alcuni degli altri effetti clinici dell'aripiprazolo. Dosi di aripiprazolo comprese tra 0,5 e 30 mg, somministrate una volta al giorno a soggetti sani per 2 settimane, hanno causato una riduzione dose dipendente del legame di  $^{11}C$ -raclopride, un ligando dei recettori  $D_2/D_3$ , al caudato e al putamen, misurata tramite tomografia a emissione di positroni.

#### Efficacia clinica e sicurezza

##### *Adulti*

##### *Schizofrenia*

In tre studi a breve termine (da 4 a 6 settimane di durata) controllati con placebo, su 1.228 pazienti adulti schizofrenici che manifestavano sintomi positivi o negativi, l'aripiprazolo è stato associato a miglioramenti nei sintomi psicotici statisticamente significativi e più ampi rispetto al placebo. Aripiprazolo è efficace nel mantenimento del miglioramento clinico durante il proseguimento della terapia nei pazienti adulti che hanno mostrato una risposta al trattamento iniziale. In uno studio controllato con aloperidolo, la percentuale di pazienti che dopo una risposta iniziale hanno mantenuto la risposta a 52 settimane è stata simile nei due gruppi (aripiprazolo 77% e aloperidolo 73%). Globalmente, la percentuale di completamento dello studio è stata significativamente più elevata nei

pazienti trattati con aripiprazolo (43%) che in quelli trattati con aloperidolo (30%). I punteggi attuali nelle scale di valutazione usate come end-point secondari, che includevano PANSS e la scala di valutazione della depressione Montgomery-Asberg, hanno mostrato un miglioramento significativo rispetto all'aloiperidolo.

In uno studio controllato con placebo della durata di 26 settimane, condotto su pazienti adulti con schizofrenia cronica stabilizzata, il gruppo aripiprazolo ha mostrato una riduzione della percentuale di recidiva significativamente maggiore, 34% nel gruppo trattato con aripiprazolo e 57% in quello trattato con placebo.

#### *Aumento di peso*

Negli studi clinici, l'aripiprazolo non ha dimostrato di indurre un aumento di peso clinicamente significativo. In uno studio multinazionale sulla schizofrenia, in doppio cieco, controllato con olanzapina, della durata di 26 settimane, condotto su 314 pazienti adulti e nel quale l'end-point primario era l'aumento di peso, un numero significativamente inferiore di pazienti ha avuto un aumento di peso di almeno il 7% rispetto al valore iniziale (cioè un aumento di almeno 5,6 kg per un peso medio iniziale di ~80,5 kg) tra quelli trattati con aripiprazolo (n = 18, o il 13% dei pazienti valutabili) rispetto a quelli trattati con olanzapina (n = 45, o il 33% dei pazienti valutabili).

#### *Parametri lipidici*

Un'analisi combinata dei parametri lipidici ottenuti in studi clinici controllati con placebo condotti sugli adulti non ha dimostrato che aripiprazolo induce alterazioni clinicamente rilevanti nei livelli di colesterolo totale, trigliceridi, HDL e LDL.

#### *Prolattina*

I livelli di prolattina sono stati valutati in tutti gli studi con tutti i dosaggi di aripiprazolo (n = 28.242). L'incidenza dell'iperprolattinemia, o aumentata prolattina sierica, in pazienti trattati con aripiprazolo (0,3%) è stata simile a quella osservata con placebo (0,2%). Per i pazienti trattati con aripiprazolo, il tempo mediano di insorgenza è stato di 42 giorni e la durata mediana è stata di 34 giorni.

L'incidenza di ipoprolattinemia, o diminuita prolattina sierica, in pazienti trattati con aripiprazolo è stata dello 0,4%, rispetto allo 0,02% osservato per i pazienti trattati con placebo. Per i pazienti trattati con aripiprazolo, il tempo mediano di insorgenza è stato di 30 giorni e la durata mediana è stata di 194 giorni.

#### *Episodi maniacali nel Disturbo Bipolare di Tipo I*

In due studi di monoterapia a dose flessibile della durata di 3 settimane, controllati con placebo, condotti su pazienti affetti da *Disturbo Bipolare di Tipo I* con un episodio maniacale o misto, aripiprazolo ha mostrato un'efficacia superiore rispetto al placebo nella riduzione dei sintomi maniacali dopo 3 settimane. Questi studi includevano pazienti con o senza caratteristiche psicotiche e con o senza un andamento a cicli rapidi.

In uno studio di monoterapia a dose fissa della durata di 3 settimane, controllato con placebo, condotto su pazienti affetti da *Disturbo Bipolare di Tipo I* con un episodio maniacale o misto, aripiprazolo non ha mostrato un'efficacia superiore al placebo.

In due studi di monoterapia della durata di 12 settimane, controllati con placebo e con farmaco attivo, condotti su pazienti affetti da *Disturbo Bipolare di Tipo I* con un episodio maniacale o misto, con o senza sintomi psicotici, aripiprazolo ha mostrato un'efficacia superiore al placebo a 3 settimane e un mantenimento dell'effetto paragonabile al litio o all'aloiperidolo a 12 settimane. Inoltre aripiprazolo ha mostrato una remissione sintomatica dalla mania in una percentuale di pazienti paragonabile a quella ottenuta con litio o aloiperidolo a 12 settimane.

In uno studio controllato con placebo della durata di 6 settimane, condotto su pazienti affetti da *Disturbo Bipolare di Tipo I* con un episodio maniacale o misto, con o senza sintomi psicotici, che mostravano una risposta parziale dopo 2 settimane di monoterapia con litio o valproato a livelli sierici

terapeutici, l'associazione di aripiprazolo come terapia aggiuntiva ha portato a un'efficacia superiore nella riduzione dei sintomi maniacali rispetto alla monoterapia con litio o valproato.

In uno studio controllato con placebo della durata di 26 settimane, seguito da una fase di estensione di 74 settimane, nei pazienti maniacali che avevano ottenuto la remissione con aripiprazolo durante una fase di stabilizzazione prima della randomizzazione, aripiprazolo si è dimostrato superiore rispetto al placebo nella prevenzione delle recidive bipolare, principalmente nella prevenzione della recidiva di mania, ma non ha mostrato alcuna superiorità rispetto al placebo nella prevenzione della recidiva di depressione.

In uno studio controllato con placebo della durata di 52 settimane in pazienti affetti da *Disturbo Bipolare di Tipo I* con episodio maniacale o misto che avevano ottenuto la remissione prolungata (punteggi totali Y-MRS e MADRS  $\leq 12$ ) con aripiprazolo (da 10 mg/die a 30 mg/die) associato a litio o a valproato per 12 settimane consecutive, aripiprazolo associato alla terapia si è dimostrato superiore rispetto al placebo nella prevenzione di recidiva bipolare, con una riduzione del rischio del 46% (HR 0,54), e nella prevenzione di recidive di mania, con una riduzione del rischio del 65% (HR 0,35), rispetto al placebo associato alla terapia, ma non ha mostrato superiorità rispetto al placebo nella prevenzione della recidiva di depressione. Aripiprazolo associato alla terapia ha mostrato una superiorità rispetto al placebo sulla misura dell'esito secondario, il punteggio di gravità della malattia (mania) CGI-BP.

In questo studio, gli sperimentatori hanno assegnato in aperto ai pazienti una monoterapia con litio o valproato per determinare la parziale assenza di risposta. I pazienti sono stati stabilizzati per almeno 12 settimane consecutive con una combinazione del medesimo stabilizzatore dell'umore e aripiprazolo. I pazienti stabilizzati sono stati quindi randomizzati in doppio cieco, per continuare la terapia con lo stesso stabilizzatore dell'umore, in associazione con aripiprazolo o placebo. Quattro sottogruppi di stabilizzatori dell'umore sono stati valutati nella fase randomizzata: aripiprazolo + litio; aripiprazolo + valproato; placebo + litio; placebo + valproato.

Le percentuali di recidiva Kaplan-Meier di qualsiasi alterazione dell'umore nel braccio con trattamento aggiuntivo sono state del 16% per aripiprazolo + litio e del 18% per aripiprazolo + valproato, rispetto al 45% per placebo + litio e al 19% per placebo + valproato.

### Popolazione pediatrica

#### *Schizofrenia negli adolescenti*

In uno studio controllato con placebo della durata di 6 settimane, condotto su 302 pazienti schizofrenici adolescenti (13-17 anni) che mostravano sintomi positivi o negativi, aripiprazolo è stato associato a miglioramenti dei sintomi psicotici maggiori in maniera statisticamente significativa, rispetto a quelli ottenuti con il placebo.

In un'analisi del sottogruppo di pazienti adolescenti compresi tra i 15 e i 17 anni, che rappresentavano il 74% della popolazione totale arruolata, è stato osservato il mantenimento dell'effetto nelle 26 settimane di estensione in aperto dello studio.

In uno studio della durata da 60 a 89 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in soggetti adolescenti con schizofrenia (n = 146; età 13-17 anni), vi è stata una differenza statisticamente significativa nel tasso di recidiva dei sintomi psicotici tra i gruppi trattati con aripiprazolo (19,39 %) e placebo (37,50 %). La stima puntuale del rapporto di rischio (hazard ratio, HR) è stata di 0,461 (intervallo di confidenza al 95 %, 0,242-0,879) nell'intera popolazione. Nelle analisi per sottogruppi, la stima puntuale dell'HR è stata di 0,495 per i soggetti dai 13 ai 14 anni di età, rispetto a 0,454 per i soggetti di età compresa tra 15 ed 17 anni. Tuttavia, la stima dell'HR per il gruppo più giovane (13-14 anni) non era accurata, rispecchiando il numero inferiore di soggetti presenti in tale gruppo (aripiprazolo, n = 29; placebo, n = 12), e l'intervallo di confidenza per questa stima (compreso tra 0,151 e 1,628) non ha consentito di trarre conclusioni sulla presenza di un effetto del trattamento. Viceversa, l'intervallo di confidenza al 95% per l'HR nel sottogruppo di età superiore



(aripiprazolo, n = 69; placebo, n = 36) era compreso tra 0,242 e 0,879, e pertanto è stato possibile concludere che il trattamento aveva effetto nei pazienti di età superiore.

#### *Episodi maniacali nei bambini e negli adolescenti con Disturbo Bipolare di Tipo I*

Aripiprazolo è stato valutato in uno studio controllato con placebo della durata di 30 settimane, condotto su 296 bambini e adolescenti (10-17 anni) che soddisfacevano i criteri DSM-IV per il Disturbo Bipolare di Tipo I, affetti da episodi maniacali o misti, con o senza manifestazioni psicotiche, e che avevano un punteggio Y-MRS basale  $\geq 20$ . Tra i pazienti inclusi nell'analisi primaria di efficacia, 139 pazienti presentavano una diagnosi di comorbidità da ADHD.

Aripiprazolo è stato superiore rispetto al placebo nel modificare il punteggio totale Y-MRS rispetto al valore basale alla 4a e alla 12a settimana. In un'analisi post-hoc, il miglioramento rispetto al placebo è stato più pronunciato nei pazienti con associata comorbidità da ADHD rispetto al gruppo senza ADHD, nel quale non c'è stata alcuna differenza rispetto al placebo. La prevenzione della recidiva non è stata stabilita.

Le reazioni avverse più comuni emerse durante il trattamento nei pazienti che assumevano 30 mg sono stati disturbo extrapiramidale (28,3%), sonnolenza (27,3%), cefalea (23,2%) e nausea (14,1%). L'aumento medio di peso nel periodo di trattamento di 30 settimane è stato di 2,9 kg, rispetto a quello di 0,98 kg nei pazienti trattati con placebo.

#### Irritabilità associata a disturbo autistico nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.2)

Aripiprazolo è stato studiato in pazienti di età compresa tra i 6 ai 17 anni in due studi controllati con placebo della durata di 8 settimane (uno a dose flessibile (2-15 mg/die) e uno a dose fissa (5, 10 o 15 mg/die)) e in uno studio in aperto della durata di 52 settimane. La dose iniziale in questi studi è stata di 2 mg/die, aumentata a 5 mg/die dopo una settimana, e incrementata di 5 mg/die con incrementi settimanali fino a raggiungere la dose stabilita. Più del 75% dei pazienti avevano meno di 13 anni di età. Aripiprazolo ha dimostrato un'efficacia, misurata sulla sottoscala Irritabilità della Aberrant Behaviour Checklist, statisticamente superiore al placebo. Tuttavia, la rilevanza clinica di questi risultati non è stata stabilita. Il profilo di sicurezza ha incluso un aumento del peso corporeo e variazione dei livelli di prolattina. La durata dello studio di sicurezza a lungo termine è stata limitata a 52 settimane. Negli studi combinati, l'incidenza di bassi livelli sierici di prolattina nelle femmine ( $< 3$  ng/ml) e nei maschi ( $< 2$  ng/ml) nei pazienti trattati con aripiprazolo è stata rispettivamente di 27/46 (58,7%) e di 258/298 (86,6%). Negli studi controllati con placebo, l'aumento medio di peso corporeo è stato di 0,4 kg per il placebo e di 1,6 kg per aripiprazolo.

Aripiprazolo è stato valutato anche in uno studio di mantenimento a lungo termine controllato con placebo. Dopo una stabilizzazione con aripiprazolo (2-15 mg/die) della durata di 13-26 settimane, i pazienti con una risposta stabile hanno continuato ad assumere aripiprazolo o sono passati al placebo per altre 16 settimane. I tassi di recidiva Kaplan-Meier alla 16a settimana è stata del 35% per aripiprazolo e del 52% per il placebo; il tasso di rischio per la recidiva entro 16 settimane (aripiprazolo/placebo) è stato 0,57 (differenza statisticamente non significativa). L'aumento medio di peso durante la fase di stabilizzazione (fino a 26 settimane) con aripiprazolo è stato di 3,2 kg e si è osservato un ulteriore aumento di peso di 2,2 kg per aripiprazolo, rispetto a quello di 0,6 kg per il placebo, nella seconda fase (16 settimane) dello studio. I sintomi extrapiramidali sono stati segnalati principalmente durante la fase di stabilizzazione nel 17% dei pazienti, con tremore presente nel 6,5%.

#### Tic associati alla sindrome di Tourette in pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.2)

L'efficacia di aripiprazolo è stata studiata in soggetti pediatrici con sindrome di Tourette (aripiprazolo: n = 99, placebo: n = 44) in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 8 settimane, usando un disegno basato su gruppi di trattamento a dose fissa calcolata sul peso, in un intervallo di dosi tra 5 mg/die e 20 mg/die e con una dose iniziale di 2 mg. I pazienti avevano un'età compresa tra i 7 e i 17 anni di età e presentavano un punteggio medio iniziale di 30 nel

Total Tic Score della Yale Global Tic Severity Scale (TTS-YGTSS). All'8a settimana, aripiprazolo ha mostrato un miglioramento nella variazione del TTS della YGTSS rispetto al valore basale di 13,35 per il gruppo a basse dosi (5 mg o 10 mg) e di 16,94 per il gruppo ad alte dosi (10 mg o 20 mg), rispetto a un miglioramento di 7,09 nel gruppo placebo.

L'efficacia di aripiprazolo nei soggetti pediatrici con sindrome di Tourette (aripiprazolo: n = 32, placebo: n = 29) è stata valutata anche su un intervallo di dose flessibile che andava da 2 mg/die a 20 mg/die, con una dose iniziale di 2 mg, in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 10 settimane, condotto in Corea del Sud. I pazienti avevano 6-18 anni e presentavano un punteggio basale medio al TTS della YGTSS di 29. Il gruppo trattato con aripiprazolo ha mostrato un miglioramento di 14,97 nella variazione del TTS della YGTSS dal valore basale alla 10a settimana, rispetto a un miglioramento di 9,62 nel gruppo placebo.

In entrambi gli studi a breve termine, la rilevanza clinica dei risultati di efficacia non è stata stabilita, dimensioni considerando l'entità dell'effetto del trattamento in rapporto all'ampio effetto placebo, e gli effetti non chiari riguardanti il funzionamento psicosociale. Non sono disponibili dati a lungo termine relativi all'efficacia e alla sicurezza di aripiprazolo in questo disturbo fluttuante.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati di studi con il medicinale di riferimento contenente aripiprazolo in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della schizofrenia e nel trattamento del disturbo bipolare affettivo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

L'aripiprazolo è ben assorbito, con picchi di concentrazione plasmatica che si verificano 3-5 ore dopo la somministrazione. L'aripiprazolo subisce un metabolismo presistemico minimo. La biodisponibilità orale assoluta della formulazione in compresse è dell'87%. Pasti ad alto contenuto di grassi non hanno alcun effetto sulla farmacocinetica di aripiprazolo.

### Distribuzione

L'aripiprazolo è ampiamente distribuito in tutto il corpo, con un volume di distribuzione apparente di 4,9 l/kg, che indica un'ampia distribuzione extravascolare. Alle concentrazioni terapeutiche, aripiprazolo e deidro-aripiprazolo sono legati alle proteine sieriche, principalmente all'albumina, per più del 99%.

### Biotrasformazione

L'aripiprazolo è ampiamente metabolizzato dal fegato principalmente attraverso tre vie di biotrasformazione: deidrogenazione, idrossilazione e N-dealchilazione. Sulla base di studi *in vitro*, gli enzimi CYP3A4 e CYP2D6 sono responsabili della deidrogenazione e dell'idrossilazione di aripiprazolo, e la N-dealchilazione è catalizzata da CYP3A4. L'aripiprazolo è la forma predominante del medicinale nella circolazione sistemica. Allo stato stazionario, deidro-aripiprazolo, il metabolita attivo, rappresenta circa il 40% della AUC di aripiprazolo nel plasma.

### Eliminazione

L'emivita media di eliminazione per l'aripiprazolo è di circa 75 ore nei metabolizzatori veloci per il CYP2D6 e di circa 146 ore nei metabolizzatori lenti per il CYP2D6.

La clearance totale corporea per aripiprazolo è di 0,7 ml/min/kg ed è principalmente per via epatica. In seguito a una dose singola orale di aripiprazolo marcato con <sup>14</sup>C, circa il 27% della radioattività somministrata è stata ritrovata nelle urine e circa il 60% nelle feci. Meno dell'1% dell'aripiprazolo non modificato è stato escreto nelle urine e circa il 18% è stato ritrovato nelle feci non modificato.

### Popolazione pediatrica

La farmacocinetica dell'aripiprazolo e della deidro-aripiprazolo nei pazienti pediatrici di età compresa tra 10 e 17 anni è risultata simile a quella osservata negli adulti dopo correzione per la differenza di peso corporeo.

#### Farmacocinetica in gruppi speciali di pazienti

##### *Anziani*

Non ci sono differenze nella farmacocinetica dell'aripiprazolo tra i soggetti sani anziani e i giovani adulti, e non si riscontra alcun effetto rilevabile dell'età in un'analisi farmacocinetica di popolazione condotta nei pazienti schizofrenici.

##### *Sesso*

Non ci sono differenze nella farmacocinetica di aripiprazolo tra soggetti sani di sesso maschile e di sesso femminile, e non si riscontra alcun effetto di genere in un'analisi farmacocinetica di popolazione condotta nei pazienti schizofrenici.

##### *Fumo*

Una valutazione farmacocinetica di popolazione non ha rilevato alcuna evidenza di effetti dovuti al fumo clinicamente significativi sulla farmacocinetica di aripiprazolo.

##### *Etnia*

Una valutazione farmacocinetica di popolazione non ha mostrato alcuna evidenza di differenze correlate all'etnia sulla farmacocinetica di aripiprazolo.

##### *Compromissione renale*

Si è osservato che le caratteristiche farmacocinetiche dell'aripiprazolo e della deidro-aripiprazolo nei pazienti con grave malattia renale sono simili a quelle riscontrate nei soggetti giovani sani.

##### *Compromissione epatica*

In uno studio a dose singola in soggetti con cirrosi epatica di vario grado (classi Child-Pugh A, B e C) non ha mostrato un effetto significativo della compromissione epatica sulla farmacocinetica dell'aripiprazolo e della deidro-aripiprazolo, ma lo studio comprendeva solo 3 pazienti con cirrosi epatica di classe C, e ciò è insufficiente a stabilire delle conclusioni sulla loro capacità metabolica.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici non rivelano particolari rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali su sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva e dello sviluppo.

Significativi effetti tossicologici sono stati osservati solo a dosi o esposizioni che erano sufficientemente in eccesso rispetto alla dose o esposizione massima umana, indicando che questi effetti erano limitati o di nessuna rilevanza per l'uso clinico. Questi comprendevano: tossicità adrenocorticale dose dipendente (accumulo di pigmenti di lipofuscina e/o perdita di cellule del parenchima) nei ratti dopo 104 settimane a dosi da 20 a 60 mg/kg/die (da 3 a 10 volte la AUC media allo stato stazionario alla dose massima raccomandata nell'uomo) e incremento dei carcinomi adrenocorticali e degli adenomi/carcinomi combinati nelle femmine di ratto alla dose di 60 mg/kg/die (10 volte la AUC media allo stato stazionario alla dose massima raccomandata nell'uomo).

L'esposizione non cancerogena più alta nelle femmine di ratto è stata 7 volte l'esposizione umana alla dose raccomandata.

Un'altra osservazione è stata la colelitiasi conseguente alla precipitazione di coniugati solfati di metaboliti idrossilati di aripiprazolo nella bile delle scimmie dopo ripetuta somministrazione orale a dosi da 25 a 125 mg/kg/die (da 1 a 3 volte la AUC media allo stato stazionario alla dose clinica

massima raccomandata o da 16 a 81 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in base al rapporto  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Tuttavia, le concentrazioni dei coniugati solfati di idrossi-aripiprazolo nella bile umana alla dose proposta più elevata, 30 mg al giorno, rappresentavano non più del 6% delle concentrazioni biliari riscontrate nelle scimmie nello studio a 39 settimane, e sono ben al di sotto (6%) dei loro limiti di solubilità *in vitro*.

Negli studi a dosi ripetute su ratti e cani giovani, il profilo di tossicità di arpiprazolo è stato paragonabile a quello osservato negli animali adulti, e non si sono riscontrati segni di neurotossicità o reazioni avverse sullo sviluppo.

Sulla base di una gamma completa di test standard di genotossicità, arpiprazolo è stato considerato non genotossico. L'arpiprazolo non ha compromesso la fertilità in studi di tossicità riproduttiva.

Tossicità dello sviluppo, comprendenti ritardo dose dipendente nell'ossificazione fetale e possibili effetti teratogeni, sono state osservate nei ratti a dosi risultanti in esposizioni subterapeutiche (sulla base della AUC) e nei conigli a dosi risultanti in esposizioni da 3 a 11 volte la AUC media allo stato stazionario alla massima dose clinica raccomandata. Si è manifestata tossicità materna a dosi simili a quelle che producevano tossicità per lo sviluppo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Amido di mais

Ossido di ferro giallo (E172) *(solo nelle compresse da 5 mg e 15 mg)*

Ossido di ferro rosso (E172) *(solo nelle compresse da 10 mg)*

Idrossipropilcellulosa

Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **Flacone HDPE (5/10/15 mg)**

Validità dopo prima apertura: 6 mesi.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in OPA/Al/PVC//Al

Blister in OPA/Al/PVC//Al per dosi singole

### **5 mg**

Confezioni da 7, 7 x 1, 14, 14 x 1, 15, 28, 28 x 1, 30, 49, 56, 56 x 1, 60, 98, 98 x 1 e 100 compresse.

**10 mg**

Confezioni da 7, 7 x 1, 14, 14 x 1, 28, 28 x 1, 30, 49, 56, 56 x 1, 60, 98, 98 x 1 e 100 compresse.

**15 mg**

Confezioni da 7, 7 x 1, 14, 14 x 1, 28, 28 x 1, 30, 49, 56, 56 x 1, 60, 98, 98 x 1 e 100 compresse.

**5/10/15 mg**

Flaconi HDPE con tappo a vite antimanomissione e con un essiccante integrato.

Confezione da 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

043743018 - "5 MG COMPRESSE" 7 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743020 - "5 MG COMPRESSE" 7 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743032 - "5 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743044 - "5 MG COMPRESSE" 14 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743057 - "5 MG COMPRESSE" 15 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743069 - "5 MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743071 - "5 MG COMPRESSE" 28 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743083 - "5 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743095 - "5 MG COMPRESSE" 49 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743107 - "5 MG COMPRESSE" 56 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743119 - "5 MG COMPRESSE" 56 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743121 - "5 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743133 - "5 MG COMPRESSE" 98 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743145 - "5 MG COMPRESSE" 98 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743158 - "5 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743448 - "5 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE  
043743160 - "10 MG COMPRESSE" 7 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743172 - "10 MG COMPRESSE" 7 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743184 - "10 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743196 - "10 MG COMPRESSE" 14 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743208 - "10 MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743210 - "10 MG COMPRESSE" 28 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743222 - "10 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743234 - "10 MG COMPRESSE" 49 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743246 - "10 MG COMPRESSE" 56 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743259 - "10 MG COMPRESSE" 56 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743261 - "10 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743273 - "10 MG COMPRESSE" 98 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

043743285 - "10 MG COMPRESSE" 98 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743297 - "10 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743451 - "10 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE  
043743309 - "15 MG COMPRESSE" 7 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743311 - "15 MG COMPRESSE" 7 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743323 - "15 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743335 - "15 MG COMPRESSE" 14 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743347 - "15 MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743350 - "15 MG COMPRESSE" 28 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743362 - "15 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743374 - "15 MG COMPRESSE" 49 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743386 - "15 MG COMPRESSE" 56 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743398 - "15 MG COMPRESSE" 56 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743400 - "15 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743412 - "15 MG COMPRESSE" 98 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743424 - "15 MG COMPRESSE" 98 X 1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743436 - "15 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
043743463 - "15 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 23 novembre 2015

Data del rinnovo più recente: 10 ottobre 2019

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**