

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Miapiskol 10 mg compresse orodispersibili  
Miapiskol 15 mg compresse orodispersibili  
Miapiskol 30 mg compresse orodispersibili

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa orodispersibile contiene 10 mg di aripiprazolo.  
Eccipiente con effetti noti: 3,00 mg di aspartame (E951) per compressa orodispersibile

Ciascuna compressa orodispersibile contiene 15 mg di aripiprazolo.  
Eccipiente con effetti noti: 4,50 mg di aspartame (E951) per compressa orodispersibile

Ciascuna compressa orodispersibile contiene 30 mg di aripiprazolo.  
Eccipiente con effetti noti: 9,00 mg di aspartame (E951) per compressa orodispersibile

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile da 10 mg  
Comprese rotonde, piatte, dai bordi smussati e bianche, 7,0 mm di diametro con impresso "1" su un lato e "ZT" sull'altro.

Compressa orodispersibile da 15 mg  
Comprese rotonde, piatte, dai bordi smussati e gialle, chiazzate, 8,0 mm di diametro con impresso "2" su un lato e "ZT" sull'altro.

Compressa orodispersibile da 30 mg  
Comprese rotonde, piatte, dai bordi smussati e gialle, chiazzate, 10,5 mm di diametro con impresso "4" su un lato e "ZT" sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Miapiskol è indicato per il trattamento della schizofrenia negli adulti e negli adolescenti a partire da 15 anni di età.

Miapiskol è indicato per il trattamento di episodi maniacali di grado da moderato a severo del Disturbo Bipolare di Tipo I e per la prevenzione di un nuovo episodio maniacale negli adulti che hanno avuto prevalentemente episodi maniacali che hanno risposto al trattamento con aripiprazolo (vedere paragrafo 5.1).

Miapiskol è indicato per il trattamento, fino a 12 settimane, di episodi maniacali di grado da moderato a severo del Disturbo Bipolare di Tipo I negli adolescenti a partire da 13 anni di età (vedere paragrafo 5.1)

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

### Adulti

*Schizofrenia*: la dose di partenza raccomandata per Miapiskol è di 10 o 15 mg/die con una dose di mantenimento di 15 mg/die somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti.

Miapiskol è efficace ad un dosaggio compreso tra 10 e 30 mg/die. L'aumento dell'efficacia a dosi maggiori di una dose giornaliera di 15 mg non è stato dimostrato, sebbene alcuni pazienti possono trarre beneficio da una dose maggiore. La dose massima giornaliera non deve superare i 30 mg.

*Episodi maniacali nel Disturbo Bipolare di Tipo I*: la dose iniziale raccomandata per Miapiskol è di 15 mg somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti, in monoterapia o in associazione (vedere paragrafo 5.1). Alcuni pazienti possono trarre beneficio da una dose più alta. La dose massima giornaliera non deve superare i 30 mg.

*Prevenzione delle ricadute di episodi maniacali nel Disturbo Bipolare di Tipo I*: per la prevenzione delle ricadute di episodi maniacali in pazienti che sono stati in trattamento con aripiprazolo in monoterapia o in terapia combinata, continuare la terapia allo stesso dosaggio. Aggiustamenti del dosaggio giornaliero, inclusa la riduzione di dosaggio, devono essere considerati sulla base dello stato clinico del paziente.

### Popolazioni particolari

#### Popolazione pediatrica

*Schizofrenia negli adolescenti a partire da 15 anni di età*: la dose raccomandata per Miapiskol è di 10 mg/die somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti. Il trattamento dovrà essere iniziato con 2 mg (utilizzando aripiprazolo soluzione orale 1 mg/ml) per 2 giorni, titolato a 5 mg per ulteriori 2 giorni, per raggiungere la dose giornaliera raccomandata di 10 mg. Quando appropriato, i successivi incrementi posologici dovranno essere somministrati con aumenti di 5 mg senza superare la dose massima giornaliera di 30 mg (vedere paragrafo 5.1).

Miapiskol è efficace a dosi da 10 a 30 mg/die. Non è stata dimostrata una maggior efficacia con dosi più alte di una dose giornaliera di 10 mg, sebbene singoli pazienti possano trarre beneficio da una dose più alta.

L'aripiprazolo non è raccomandato nei pazienti con schizofrenia al di sotto di 15 anni di età a causa di dati di sicurezza ed efficacia insufficienti (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

*Episodi maniacali nel Disturbo Bipolare di Tipo I negli adolescenti a partire da 13 anni di età*: la dose raccomandata per Miapiskol è di 10 mg /die somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti. Il trattamento deve essere iniziato con 2 mg (utilizzando aripiprazolo soluzione orale 1 mg/ml) per 2 giorni, titolato a 5 mg per ulteriori 2 giorni, per raggiungere la dose giornaliera raccomandata di 10 mg.

La durata del trattamento deve essere la minima necessaria per il controllo dei sintomi e non deve eccedere le 12 settimane. Con dosi più alte della dose giornaliera di 10 mg non è stata dimostrata una maggiore efficacia, e una dose giornaliera di 30 mg è associata con una incidenza sostanzialmente maggiore di effetti indesiderati significativi inclusi eventi correlati a sintomi extrapiramidali, sonnolenza, fatica e aumento di peso (vedere paragrafo 4.8). Dosi più alte di 10 mg/die devono pertanto essere usate solo in casi eccezionali e sotto un attento monitoraggio clinico (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

I pazienti più giovani sono a rischio aumentato di riportare eventi avversi associati con aripiprazolo. Perciò, Miapiskol non è raccomandato per l'uso in pazienti al di sotto di 13 anni di età (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

*Irritabilità associata a disturbo autistico*: la sicurezza e l'efficacia dell'aripiprazolo nei bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni di età non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili

sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

*Tic associati alla sindrome di Tourette:* la sicurezza e l'efficacia dell'aripirazolo nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante una posologia.

#### Compromissione epatica

Non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. In pazienti con compromissione epatica grave, i dati disponibili non sono sufficienti per stabilire delle raccomandazioni. In tali pazienti, il dosaggio dovrà essere gestito con cautela. Comunque, la dose massima giornaliera di 30 mg deve essere usata con cautela in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 5.2).

#### Compromissione renale

Non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con danno renale.

#### Anziani

L'efficacia dell'aripirazolo nel trattamento della schizofrenia e del Disturbo Bipolare di Tipo I in pazienti con 65 anni di età ed oltre non è stata stabilita. Data la maggiore sensibilità di questa popolazione, quando le condizioni cliniche lo permettono, deve essere considerato un dosaggio di partenza più basso (vedere paragrafo 4.4).

#### Sesso

Non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per pazienti di sesso femminile, in confronto a quelli di sesso maschile (vedere paragrafo 5.2).

#### Stato di fumatore

In accordo alla via metabolica di aripirazolo non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i fumatori (vedere paragrafo 4.5).

#### Aggiustamenti posologici dovuti alle interazioni:

Quando aripirazolo viene somministrato contemporaneamente a potenti inibitori del CYP3A4 o CYP2D6, il dosaggio di aripirazolo deve essere ridotto. Quando l'inibitore del CYP3A4 o CYP2D6 viene eliminato dalla terapia di combinazione, allora il dosaggio di aripirazolo deve essere aumentato (vedere paragrafo 4.5). Quando aripirazolo viene somministrato contemporaneamente ad un potente induttore del CYP3A4, il dosaggio di aripirazolo deve essere aumentato. Quando l'induttore del CYP3A4 viene eliminato dalla terapia di combinazione, allora il dosaggio di aripirazolo deve essere ridotto a quello raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

#### Modo di somministrazione

Miapiskol compresse orodispersibili è per uso orale.

La compressa orodispersibile deve essere posta nella bocca, sulla lingua, dove sarà rapidamente dispersa nella saliva. Può essere assunta con o senza liquidi. Rimuovere la compressa orodispersibile intatta dalla bocca è difficile. La compressa orodispersibile deve essere assunta immediatamente dopo l'apertura del blister. In alternativa, disperdere la compressa nell'acqua e bere la sospensione ottenuta.

Le compresse orodispersibili possono essere utilizzate in alternativa alle compresse di aripirazolo da quei pazienti che hanno difficoltà a deglutire le compresse di aripirazolo (vedere anche 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 di impiego

Durante il trattamento antipsicotico, il miglioramento delle condizioni cliniche del paziente può richiedere da molti giorni ad alcune settimane. I pazienti devono essere strettamente controllati per l'intero periodo.

#### Suicidalità

L'insorgenza di comportamento suicidario è inerente alla malattia psicotica e ai disturbi dell'umore e, in alcuni casi, è stato riportato subito dopo l'inizio o il cambio del trattamento antipsicotico, incluso il trattamento con aripiprazolo (vedere paragrafo 4.8). Una stretta supervisione dei pazienti ad alto rischio deve accompagnare la terapia antipsicotica. I risultati di uno studio epidemiologico hanno suggerito che non c'è un aumentato rischio suicidario con aripiprazolo rispetto ad altri antipsicotici nei pazienti adulti affetti da schizofrenia o da disturbo bipolare. Non ci sono dati pediatrici sufficienti per valutare questo rischio nei pazienti di più giovane età (al di sotto di 18 anni di età), ma esiste evidenza che il rischio di suicidio persiste oltre le prime 4 settimane di trattamento per gli antipsicotici atipici, incluso l'aripiprazolo.

#### Alterazioni cardiovascolari

Aripiprazolo deve essere usato con cautela in pazienti con malattia cardiovascolare nota (storia di infarto del miocardio o cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca o anomalie della conduzione), disturbo cerebrovascolare, condizioni che possono predisporre all'ipotensione (disidratazione, ipovolemia e trattamento con medicinali antipertensivi) o ipertensione, inclusa accelerata o maligna.

Con l'uso di medicinali antipsicotici sono stati riportati casi di tromboembolia venosa (TEV). Dato che i pazienti trattati con antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per la TEV, ogni possibile fattore di rischio per la TEV deve essere identificato prima e durante il trattamento con aripiprazolo e devono essere intraprese misure di prevenzione.

#### Prolungamento dell'intervallo QT

Negli studi clinici con aripiprazolo, l'incidenza del prolungamento del tratto QT è stata paragonabile al placebo. Come con altri antipsicotici, aripiprazolo deve essere usato con cautela in pazienti con storia familiare di prolungamento del tratto QT (vedere paragrafo 4.8).

#### Discinesia tardiva

In studi clinici della durata di un anno o meno, durante la terapia con aripiprazolo, ci sono state segnalazioni non comuni di discinesia correlata al trattamento. In caso di comparsa di segni e sintomi di discinesia tardiva in pazienti in trattamento con aripiprazolo, si deve considerare la riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.8). Questi sintomi possono peggiorare nel tempo o possono anche manifestarsi dopo la sospensione del trattamento.

#### Altri sintomi extrapiramidali

In studi clinici pediatrici su aripiprazolo sono stati osservati acatisia e parkinsonismo. Se in un paziente che assume aripiprazolo compaiono segni e sintomi di altri sintomi extrapiramidali, una riduzione del dosaggio e un attento monitoraggio clinico devono essere considerati.

#### Sindrome maligna da neurolettici (SNM)

La SNM è un complesso di sintomi potenzialmente fatali associato ai medicinali antipsicotici. Negli studi clinici sono stati riportati rari casi di SNM durante il trattamento con aripiprazolo. Manifestazioni cliniche della SNM sono iperpiressia, rigidità muscolare, alterazione dello stato mentale ed evidenze di instabilità autonoma (polso o pressione arteriosa irregolari, tachicardia, diaforesi o disritmia cardiaca). Ulteriori segni possono includere elevata creatin fosfochinasi, mioglobinuria (rabdomiolisi) e insufficienza renale acuta. Tuttavia, elevati livelli di creatin

fosfochinasi e rabdomiolisi, sono stati riportati anche non necessariamente associati a SNM, Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di SNM, o presenta febbre alta di origine sconosciuta senza ulteriori manifestazioni cliniche di SNM, tutti i principi attivi antipsicotici, compreso l'aripirazolo, devono essere interrotti.

#### Convulsioni

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

#### Pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza:

*Aumentata mortalità:* in tre studi clinici con aripirazolo (n = 938; età media: 82,4 anni; range: 56-99 anni), controllati verso placebo, in pazienti anziani con psicosi associata a malattia di Alzheimer, i pazienti trattati con aripirazolo hanno riportato un aumentato rischio di morte in confronto a quelli che assumevano placebo. La percentuale delle morti nei pazienti trattati con aripirazolo è stata del 3,5 % in confronto all'1,7 % del gruppo placebo. Sebbene le cause delle morti fossero varie, la maggior parte di esse risultarono essere di natura cardiovascolare (per es. insufficienza cardiaca, morte improvvisa) o infettiva (per es. polmonite) (vedere paragrafo 4.8).

*Reazioni avverse cerebrovascolari:* negli stessi studi sono state riportate reazioni avverse cerebrovascolari (per es.: ictus, attacco ischemico transitorio), inclusi casi ad esito fatale (età media: 84 anni; intervallo: 78-88 anni). Complessivamente in questi studi, l'1,3 % dei pazienti trattati con aripirazolo ha riportato reazioni avverse cerebrovascolari in confronto allo 0,6 % dei pazienti trattati con placebo. Questa differenza non è risultata statisticamente significativa. Tuttavia, in uno di questi studi, a dose fissa, nei pazienti trattati con aripirazolo si è evidenziata una significativa relazione dose-risposta per le reazioni avverse cerebrovascolari (vedere paragrafo 4.8).

L'aripirazolo non è indicato per il trattamento di psicosi correlata alla demenza.

#### Iperglicemia e diabete mellito:

In pazienti trattati con medicinali antipsicotici atipici, incluso aripirazolo, è stata riportata iperglicemia, in alcuni casi estrema e associata a chetoacidosi o coma iperosmolare o morte. Fattori di rischio che possono predisporre i pazienti a gravi complicazioni includono obesità e storia familiare di diabete. Negli studi clinici con aripirazolo, non sono state riportate differenze significative nel tasso d'incidenza di reazioni avverse correlate ad iperglicemia (incluso diabete) o in quello di comparsa di valori anormali della glicemia in confronto al placebo. Non sono disponibili stime precise di rischio per reazioni avverse correlate ad iperglicemia in pazienti trattati con aripirazolo e con altri medicinali antipsicotici atipici per permettere una comparazione diretta. I pazienti trattati con qualsiasi medicinale antipsicotico, incluso aripirazolo, dovranno essere osservati per la comparsa di segni e sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) ed i pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per diabete mellito dovranno essere controllati regolarmente per un peggioramento del controllo glicemico (vedere paragrafo 4.8).

#### Ipersensibilità

Come con gli altri medicinali, possono verificarsi, con aripirazolo, reazioni di ipersensibilità, caratterizzate da sintomi allergici (vedere paragrafo 4.8).

#### Aumento di peso

L'aumento di peso, dovuto a co-morbidità, uso di antipsicotici noti causare aumento di peso, stile di vita mal gestito, si osserva comunemente nei pazienti schizofrenici e con mania bipolare e può condurre a gravi complicazioni. Dopo la commercializzazione, è stato riportato aumento di peso nei pazienti in trattamento con aripirazolo. Quando rilevato, solitamente si trattava di pazienti con fattori di rischio significativi quali storia di diabete, disturbi della tiroide o adenoma pituitario. Negli studi clinici, aripirazolo non ha mostrato di causare aumento di peso clinicamente rilevante negli adulti (vedere paragrafo 5.1). Negli studi clinici su pazienti adolescenti con mania bipolare, aripirazolo ha mostrato di essere associato con aumento di peso 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, deve essere considerata una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.8).

### Disfagia

Disturbi della motilità esofagea ed aspirazione sono stati associati all'uso di medicinali antipsicotici, incluso aripiprazolo. Aripiprazolo e altri principi attivi antipsicotici devono essere usati con cautela in pazienti a rischio di polmonite ab ingestis.

### Gioco d'azzardo patologico

Segnalazioni post-marketing di gioco d'azzardo patologico sono state riportate fra i pazienti a cui è stato prescritto aripiprazolo, indipendentemente dal fatto che questi pazienti avessero una storia precedente di gioco d'azzardo. Pazienti con una precedente storia di gioco d'azzardo patologico potrebbero essere maggiormente a rischio e devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafo 4.8).

### Fenilchetonurici

Miapiskol compresse orodispersibili contiene aspartame, una fonte di fenilalanina che può essere dannosa per persone con fenilchetonuria.

### Pazienti con comorbidità da Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività (ADHD)

Nonostante l'elevata frequenza di comorbidità di Disturbo Bipolare di Tipo I e di ADHD, sono disponibili dati di sicurezza molto limitati sull'uso concomitante di aripiprazolo e di stimolanti; perciò, si deve prestare un'estrema cautela quando questi medicinali sono somministrati in concomitanza.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

A causa del suo antagonismo sui recettori  $\alpha$ 1-adrenergici, l'aripiprazolo può potenzialmente aumentare l'effetto di alcuni antipertensivi.

Dato l'effetto primario dell'aripiprazolo sul sistema nervoso centrale, si deve esercitare cautela quando è assunto in combinazione con alcol o con altri medicinali ad azione centrale con reazioni avverse sovrapponibili come la sedazione (vedere paragrafo 4.8).

Si deve prestare cautela nel somministrare aripiprazolo contemporaneamente a medicinali noti causare prolungamento del tratto QT o squilibrio elettrolitico.

### Possibilità per altri medicinali di influenzare l'aripiprazolo

L'H2 antagonista famotidina, un bloccante dell'acidità gastrica, riduce il tasso di assorbimento dell'aripiprazolo ma si ritiene che tale effetto non sia clinicamente rilevante.

L'aripiprazolo è metabolizzato attraverso diverse vie che coinvolgono gli enzimi CYP2D6 e CYP3A4 ma non gli enzimi CYP1A. Di conseguenza, non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i fumatori.

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

In uno studio clinico in soggetti sani, un forte inibitore del CYP2D6 (chinidina) ha aumentato l'AUC dell'aripiprazolo del 107 % mentre la  $C_{max}$  è rimasta invariata. L'AUC e la  $C_{max}$  del deidro-aripiprazolo, il metabolita attivo, sono diminuiti rispettivamente del 32 % e del 47 %. Nell'eventualità di somministrazione concomitante di aripiprazolo e chinidina, il dosaggio di aripiprazolo deve essere diminuito di circa la metà rispetto al dosaggio prescritto. Ci si aspetta che altri potenti inibitori del CYP2D6, come fluoxetina e paroxetina, abbiano effetti simili e per questo si dovranno applicare analoghe riduzioni del dosaggio.

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

In uno studio clinico con soggetti sani, un forte inibitore del CYP3A4 (ketoconazolo) ha aumentato l'AUC e la  $C_{max}$  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 del CYP2D6, l'uso

concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 può causare maggiori concentrazioni plasmatiche di aripiprazolo rispetto a quelle dei metabolizzatori veloci del CYP2D6. Quando si prende in considerazione la somministrazione concomitante di ketoconazolo o di altri potenti inibitori di CYP3A4 con aripiprazolo, i potenziali benefici per il paziente devono superare i rischi potenziali. Nell'eventualità di somministrazione concomitante di ketoconazolo e aripiprazolo, il dosaggio di aripiprazolo deve essere diminuito di circa la metà rispetto al dosaggio prescritto. Ci si aspetta che altri potenti inibitori del CYP3A4, come itraconazolo e gli inibitori della proteasi HIV, abbiano effetti simili e per questo si devono applicare analoghe riduzioni del dosaggio.

A seguito della interruzione della somministrazione dell'inibitore del CYP2D6 o 3A4, il dosaggio di aripiprazolo deve essere aumentato fino a raggiungere il livello precedente l'inizio della terapia di combinazione.

Quando deboli inibitori del CYP3A4 (per es. diltiazem o escitalopram) o del CYP2D6 sono usati contemporaneamente ad aripiprazolo, si possono verificare modesti incrementi delle concentrazioni di aripiprazolo.

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

A seguito di somministrazione concomitante di carbamazepina, un potente induttore del CYP3A4, le medie geometriche della  $C_{max}$  e dell'AUC dell'aripiprazolo sono risultate rispettivamente più basse del 68% e del 73%, rispetto a quando l'aripiprazolo (30 mg) è stato somministrato da solo. Analogamente, per quanto riguarda deidro-aripiprazolo, le medie geometriche della  $C_{max}$  e dell'AUC dopo somministrazione concomitante di carbamazepina sono risultate rispettivamente più basse del 69% e del 71%, rispetto a quelle rilevate a seguito di trattamento con aripiprazolo da solo.

Il dosaggio di aripiprazolo deve essere raddoppiato in caso di somministrazione concomitante di aripiprazolo e carbamazepina. Ci si può aspettare che altri potenti induttori del CYP3A4 (come rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbital, primidone, efavirenz, nevirapina ed Erba di San Giovanni) abbiano gli stessi effetti, quindi, devono essere effettuati analoghi aumenti del dosaggio. A seguito dell'interruzione dell'uso dei potenti induttori del CYP3A4, il dosaggio di aripiprazolo deve essere ridotto al dosaggio raccomandato.

#### Valproato e litio

Quando litio o valproato sono stati somministrati contemporaneamente ad aripiprazolo non si sono avute variazioni clinicamente significative delle concentrazioni di aripiprazolo.

#### Sindrome serotoninergica

Sono stati riportati casi di sindrome serotoninergica in pazienti in trattamento con aripiprazolo, e possibili segni e sintomi di questa condizione possono verificarsi specialmente nei casi di uso concomitante con altri medicinali serotoninergici, quali SSRI/SNRI, o con altri medicinali che sono noti aumentare le concentrazioni di aripiprazolo (vedere paragrafo 4.8).

#### Possibilità per l'aripiprazolo di influenzare altri medicinali

In studi clinici, dosaggi di 10-30 mg/die di aripiprazolo non hanno mostrato di avere effetti significativi sul metabolismo dei substrati del CYP2D6 (rapporto destrometorfano/3-metossimorfina), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazolo) e CYP3A4 (destrometorfano). Inoltre, aripiprazolo e deidro-aripiprazolo non hanno mostrato di potere potenzialmente alterare l'attività metabolica *in vitro* mediata dal CYP1A2. Perciò, si ritiene improbabile che l'aripiprazolo possa causare interazioni farmacologiche di rilevanza clinica mediate da questi enzimi.

Quando aripiprazolo è stato somministrato contemporaneamente a valproato, litio o lamotrigina, non si sono avute variazioni clinicamente significative delle concentrazioni di questi ultimi

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

### Gravidanza

Non ci sono studi specifici e adeguatamente controllati con aripiprazolo in donne gravide. Sono state riportate anomalie congenite; comunque, non può essere stabilita una relazione causale con aripiprazolo. Studi condotti sugli animali non possono escludere potenziale tossicità sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3). Le pazienti devono essere informate di riportare al medico se sono in gravidanza o intendano esserlo durante il trattamento con aripiprazolo. Date le insufficienti informazioni sulla sicurezza nell'uomo ed i quesiti emersi dagli studi sulla riproduzione animale, questo medicinale non deve essere usato in gravidanza a meno che il beneficio atteso non giustifichi chiaramente il potenziale rischio per il feto.

I neonati esposti agli antipsicotici (incluso aripiprazolo) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse che includono sintomi extrapiramidali e/o da astinenza che potrebbero variare in gravità e durata in seguito al parto. Si sono verificate segnalazioni di agitazione, ipertonìa, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria, o disturbi dell'alimentazione. Di conseguenza, i neonati devono essere monitorati attentamente.

#### Allattamento

L'aripiprazolo è escreto nel latte materno. Le pazienti devono essere informate di non allattare al seno qualora stiano assumendo aripiprazolo.

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

Come con altri antipsicotici, i pazienti devono essere avvertiti di prestare attenzione circa l'uso di macchinari pericolosi, compresi i veicoli a motore fino a che non siano ragionevolmente certi che l'aripiprazolo non li influenzi negativamente. Alcuni pazienti pediatrici con Disturbo Bipolare di Tipo I hanno una incidenza aumentata di sonnolenza e di fatica (vedere paragrafo 4.8).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni riportate negli studi clinici controllati con placebo sono acatisia e nausea, ciascuna delle quali si è manifestata in più del 3% dei pazienti trattati con aripiprazolo orale.

##### Tabella delle reazioni avverse

Tutte le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza le reazioni avverse vengono presentate in ordine decrescente di gravità.

La frequenza delle reazioni avverse riportate durante l'uso post-marketing non può essere definita poiché provengono da segnalazioni spontanee. Di conseguenza, la frequenza di queste reazioni avverse viene qualificata come "non nota".

	<b>Comuni</b>	<b>Non comuni</b>	<b>Non nota</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia
<b>Disturbi del Sistema immunitario</b>			Reazioni allergiche (per es. reazioni anafilattiche, angioedema inclusi gonfiore della lingua, edema della lingua, edema facciale, prurito o orticaria)
<b>Patologie endocrine</b>		Iperprolattinemia	Coma iperosmolare diabetico, chetoacidosi diabetica, iperglicemia
<b>Disturbi del</b>	Diabete mellito	Iperglicemia	Iponatremia



<b>metabolismo e della nutrizione</b>			Anoressia Diminuzione di peso Aumento di peso
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Insomnia Ansia Irrequietezza	Depressione, Ipersessualità	Tentativo di suicidio, ideazione suicidaria e suicidio compiuto (vedere paragrafo 4.4) Gioco d'azzardo patologico Aggressività Agitazione Nervosismo
<b>Disturbi del sistema nervoso</b>	Acatisia, Disturbi extrapiramidali, Tremore, Cefalea, Sedazione, Sonnolenza, Capogiro	Discinesia tardiva Distonia	Sindrome Neurolettica Maligna (SNM) Convulsione da Grande male Sindrome serotoninergica Disturbi del linguaggio
<b>Patologie dell'occhio</b>	Visione offuscata	Diplopia	
<b>Patologie cardiache</b>		Tachicardia	Morte improvvisa inspiegabile, Torsione di punta, Intervallo QT prolungato, aritmia ventricolare, arresto cardiaco, bradicardia.
<b>Patologie vascolari</b>		Ipotensione ortostatica	Tromboembolismo venoso (incluse embolia polmonare e trombosi venosa profonda) Ipertensione Sincope
<b>Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche</b>		Singhiozzo	Polmonite da aspirazione Laringospasmo Spasmo orofaringeo
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Costipazione, Dispepsia, Nausea, Ipersecrezione salivare, Vomito		Pancreatite Disfagia Diarrea Fastidio addominale Fastidio allo stomaco
<b>Patologie epatobiliari</b>			Insufficienza epatica Epatite Ittero Alanina aminotransferasi (ALT) aumentata Aspartato aminotransferasi (AST) aumentata Gamma glutamiltransferasi (GGT) aumentata Fosfatasi alcalina aumentata
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			Eruzione cutanea Reazioni di fotosensibilità Alopecia Iperidrosi
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e</b>			Rabdomiolisi Mialgia

<b>del tessuto connettivo</b>			Rigidità
<b>Patologie renali e urinarie</b>			Incontinenza urinaria Ritenzione urinaria
<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 (per es. ipotermia, piressia) Dolore toracico Edema periferico
<b>Esami diagnostici</b>			Glucosio sangue ematico aumentato Emoglobina glicosilata aumentata Fluttuazione del glucosio ematicoematico Creatin fosfochinasi aumentata

#### Descrizione di reazioni avverse particolari

##### Sintomi extrapiramidali:

###### *Schizofrenia*

In uno studio a lungo termine controllato di 52 settimane, i pazienti trattati con aripiprazolo hanno avuto un'incidenza globalmente inferiore (25,8 %) di sintomi extrapiramidali incluso parkinsonismo, acatisia, distonia e discinesia rispetto a quelli trattati con aloperidolo (57,3 %). In uno studio a lungo termine, controllato verso placebo, di 26 settimane, l'incidenza di sintomi extrapiramidali è stata del 19% per i pazienti trattati con aripiprazolo e del 13,1% per i pazienti trattati con placebo. In un altro studio a lungo termine controllato di 26 settimane, l'incidenza dei sintomi extrapiramidali è stata del 14,8% per i pazienti trattati con aripiprazolo e del 15,1% per i pazienti trattati con olanzapina.

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

In uno studio controllato di 12 settimane, l'incidenza dei sintomi extrapiramidali è stata del 23,5% nei pazienti trattati con aripiprazolo e del 53,3% nei pazienti trattati con aloperidolo. In un altro studio di 12 settimane, l'incidenza dei 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 dell'acatisia in pazienti con disturbo bipolare è stata del 12,1% con aripiprazolo e del 3,2% con placebo. Nei pazienti con schizofrenia l'incidenza dell'acatisia è stata del 6,2% con aripiprazolo e del 3,0% con placebo.

###### *Distonia*

Effetto di classe: sintomi di distonia, contrazioni anormali prolungate di gruppi muscolari, possono manifestarsi in individui sensibili durante i primi giorni di trattamento. Sintomi distonici includono: spasmo dei muscoli del collo, a volte progressivi fino al restringimento della gola, difficoltà a deglutire, difficoltà di respirazione e/o protrusione della lingua. Mentre questi sintomi possono

manifestarsi a bassi dosaggi, gli stessi possono manifestarsi più frequentemente e con maggiore gravità con medicinali antipsicotici di prima generazione ad alta potenza e a dosaggi più alti. Rischio elevato di distonia acuta è stato osservato in pazienti maschi e gruppi di pazienti di più giovane età.

#### *Prolattina*

Negli studi clinici per le indicazioni approvate e nel post-marketing, con l'uso di aripiprazolo si sono osservati sia un aumento che una riduzione della prolattina sierica rispetto al basale (paragrafo 5.1).

#### *Parametri di laboratorio*

Il confronto tra aripiprazolo e placebo circa la proporzione di pazienti che hanno mostrato alterazioni dei parametri routinari e lipidici di laboratorio (vedere paragrafo 5.1) di potenziale significato clinico non ha mostrato differenze importanti dal punto di vista medico. Innalzamenti del CPK (creatin fosfochinasi), generalmente transitori ed asintomatici, sono stati osservati nel 3,5% dei pazienti trattati con aripiprazolo in confronto al 2,0 % dei pazienti ai quali era stato somministrato placebo.

#### Popolazione pediatrica

##### *Schizofrenia negli adolescenti a partire da 15 anni di età*

In uno studio clinico a breve termine, controllato con placebo, su 302 adolescenti (13-17 anni) con schizofrenia, la frequenza e tipo di reazioni avverse sono risultati simili a quelli degli adulti eccetto che per le seguenti reazioni, riportate più frequentemente in adolescenti trattati con aripiprazolo che non negli adulti trattati con aripiprazolo (e più frequentemente che con placebo): sonnolenza/sedazione e disturbi extrapiramidali sono stati riportati molto comunemente ( $\geq 1/10$ ), e secchezza della bocca, aumento dell'appetito ed ipotensione ortostatica sono stati riportati comunemente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

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

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: calo del peso, insulina ematica aumentata, aritmia e leucopenia sono stati segnalati comunemente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Nel gruppo di adolescenti con schizofrenia (13-17 anni) con esposizione fino a 2 anni, l'incidenza di bassi livelli di prolattina sierica è stata nelle femmine ( $< 3$  ng/ml) e nei maschi ( $< 2$  ng/ml) rispettivamente del 29,5% e del 48,3%. Nella popolazione di adolescenti (13-17 anni) schizofrenici con esposizione ad aripiprazolo di 5-30 mg per un massimo di 72 mesi, l'incidenza di bassi livelli di prolattina sierica nelle femmine ( $< 3$  ng/ml) e nei maschi ( $< 2$  ng/ml), era del 25,6% e del 45,0%, rispettivamente.

In due studi a lungo termine con adolescenti con schizofrenia (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) era rispettivamente del 37,0 % e del 59,4 %.

##### *Episodi maniacali nel Disturbo Bipolare di Tipo I negli adolescenti a partire da 13 anni di età*

La frequenza e il tipo di reazioni avverse negli adolescenti con Disturbo Bipolare di Tipo I sono risultati simili a quelli degli adulti eccetto che per le seguenti reazioni: sonnolenza (23,0%), disturbi extrapiramidali (18,4%), acatisia (16,0%), e affaticamento (11,8%) sono state molto comuni ( $\geq 1/10$ ); dolore addominale nei quadranti superiori, aumento della frequenza cardiaca, aumento di peso, aumento di appetito, contrazioni muscolari e discinesia sono state comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Le seguenti reazioni avverse hanno presentato una possibile relazione con la dose; disturbi extrapiramidali (le incidenze sono state 9,1% con 10 mg, 28,8 % con 30 mg, 1,7% con placebo); e acatisia (le incidenze sono state 12,1% con 10 mg, 20,3% con 30 mg, 1,7% con placebo).

Le modifiche medie del peso corporeo in adolescenti con Disturbo Bipolare di Tipo I a 12 e 30 settimane sono state rispettivamente 2,4 kg e 5,8 kg con aripiprazolo e 0,2 kg e 2,3 kg con placebo.

Nella popolazione pediatrica sonnolenza e affaticamento sono stati osservati più frequentemente nei pazienti con disturbo bipolare rispetto a quelli con schizofrenia.

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

### 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.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

## 4.9 Sovradosaggio

### Segni e sintomi

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing, un sovradosaggio accidentale o intenzionale acuto di aripiprazolo da solo è stato identificato in pazienti adulti con dosaggi riportati superiori a 1.260 mg senza alcun esito fatale. I segni e sintomi, potenzialmente importanti dal punto di vista medico, osservati hanno incluso letargia, aumento della pressione arteriosa, sonnolenza, tachicardia, nausea, vomito e diarrea. Inoltre, si sono avute segnalazioni di sovradosaggio accidentale con aripiprazolo da solo (con dosi fino a 195 mg) nei bambini senza alcun esito fatale. I segni e sintomi riportati potenzialmente clinicamente gravi hanno incluso sonnolenza, perdita transitoria di coscienza e sintomi extrapiramidali.

### Trattamento del sovradosaggio

Il trattamento del sovradosaggio deve concentrarsi sulla terapia di supporto, mantenendo adeguatamente pervie le vie respiratorie, un'adeguata ossigenazione e ventilazione, e sul controllo dei sintomi. Si deve prendere in considerazione la possibilità di un coinvolgimento di più medicinali. Quindi, si deve iniziare immediatamente un monitoraggio cardiovascolare che includa un monitoraggio elettrocardiografico continuo per rilevare possibili aritmie. A seguito di un sovradosaggio da aripiprazolo confermato o sospettato, è necessario un continuo controllo medico fino a guarigione del paziente.

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

### Emodialisi

Sebbene non siano disponibili informazioni sull'effetto dell'emodialisi nel trattamento del sovradosaggio da aripiprazolo, è improbabile che questa sia utile nel trattamento del sovradosaggio a causa dell'elevato legame dell'aripiprazolo alle proteine plasmatiche.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antipsicotici; codice ATC: N05AX12.

#### Meccanismo d'azione

È stato proposto che l'efficacia dell'aripiprazolo nella schizofrenia e nel Disturbo Bipolare di Tipo I è mediata da una combinazione di un'attività di parziale agonista sui recettori dopaminergici D2 e su quelli serotoninergici 5HT1A e un'azione antagonista sui recettori serotoninergici 5HT2A. L'aripiprazolo ha mostrato proprietà antagoniste in modelli animali di iperattività dopaminergica e proprietà agoniste in modelli animali di ipoattività dopaminergica. In vitro, l'aripiprazolo ha mostrato un'elevata affinità di legame per i recettori dopaminergici D2 e D3, per quelli serotoninergici 5HT1A e 5HT2A e una moderata affinità per quelli dopaminergici D4, per quelli serotoninergici 5HT2c e 5HT7, quelli alfa1-adrenergici e quelli istaminici H1. L'aripiprazolo ha mostrato inoltre una moderata affinità di legame per il sito della 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.

Dosaggi di aripiprazolo compresi tra 0,5 e 30 mg somministrati una volta al giorno a soggetti sani per 2 settimane hanno prodotto una riduzione dose-dipendente del legame del <sup>11</sup>C-raclopride, un ligando per i recettori D2/D3, al caudato e al putamen, rilevato mediante tomografia a emissione di positroni.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Schizofrenia

In tre studi clinici a breve termine (da 4 a 6 settimane) controllati con placebo che hanno coinvolto 1.228 pazienti adulti schizofrenici che presentavano sintomi positivi o negativi, l'aripiprazolo è stato associato a miglioramenti più ampi, statisticamente significativi nei sintomi psicotici rispetto al placebo.

L'aripiprazolo è efficace nel mantenere il miglioramento clinico durante la continuazione della terapia in pazienti adulti che hanno mostrato una risposta al trattamento iniziale. In uno studio controllato con aloperidolo, la proporzione dei pazienti che rispondono e che mantengono una risposta al trattamento a 52 settimane è stata simile in ambedue i gruppi (aripiprazolo 77% e aloperidolo 73%). L'indice totale di completamento dello studio è stato significativamente più alto per i pazienti in trattamento con aripiprazolo (43%) che per quelli in trattamento con aloperidolo (30%). Gli attuali punteggi nelle scale di valutazione usate come end-point secondari, inclusi PANSS e la scala di valutazione della depressione Montgomery-Asberg, hanno mostrato un miglioramento significativo rispetto all'aloperidolo.

In uno studio di 26 settimane controllato con placebo in pazienti adulti con schizofrenia cronica stabilizzata, il gruppo aripiprazolo ha avuto una riduzione significativamente maggiore nella percentuale di ricadute, 34% nel gruppo aripiprazolo e 57% nel gruppo placebo.

##### Aumento di peso:

Negli studi clinici l'aripiprazolo non ha mostrato di indurre un aumento di peso clinicamente rilevante. In uno studio multinazionale sulla schizofrenia in doppio cieco di 26 settimane, controllato con olanzapina, che ha coinvolto 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 basale (cioè un aumento di almeno 5,6 kg per un peso medio al basale di ~ 80,5 kg) nei pazienti in trattamento con aripiprazolo (n = 18, o 13% dei pazienti valutabili) in confronto ai pazienti trattati con olanzapina (n = 45, o 33% dei pazienti valutabili).

#### Parametri lipidici:

In una analisi combinata dei parametri lipidici di studi clinici controllati verso placebo su soggetti adulti, aripiprazolo non ha mostrato di indurre alterazioni clinicamente rilevanti dei livelli di colesterolo totale, trigliceridi, HDL e LDL.

- Colesterolo totale: l'incidenza delle variazioni nei livelli da normale (<5,18 mmol/l) ad alto ( $\geq$ 6,22 mmol/l) è stata del 2,5% per aripiprazolo e del 2,8% per placebo e la variazione media dal basale è stata -0,15 mmol/l (95% IC: -0,182, -0,115) per aripiprazolo e -0,11 mmol/l (95% IC: -0,148, -0,066) per placebo.
- Trigliceridi a digiuno: l'incidenza delle variazioni nei livelli da normale (<1,69 mmol/l) ad alto ( $\geq$ 2,26 mmol/l) è stata del 7,4% per aripiprazolo e del 7,0% per placebo e la variazione media dal basale è stata -0,11 mmol/l (95% IC: -0,182, -0,046) per aripiprazolo e -0,07 mmol/l (95% IC: -0,148, 0,007) per placebo.
- HDL: l'incidenza delle variazioni nei livelli da normale ( $\geq$ 1,04 mmol/l) a basso (<1,04 mmol/l) è stata dell'11,4% per aripiprazolo e del 12,5% per placebo e la variazione media dal basale è stata -0,03 mmol/l (95% IC: -0,046, -0,017) per aripiprazolo e -0,04 mmol/l (95% IC: -0,056, -0,022) per placebo.
- LDL a digiuno: l'incidenza delle variazioni nei livelli da normale (<2,59 mmol/l) ad alto ( $\geq$ 4,14 mmol/l) è stata dello 0,6% per aripiprazolo e dello 0,7% per placebo e la variazione media dal basale è stata -0,09 mmol/l (95% IC: -0,139, -0,047) per aripiprazolo e -0,06 mmol/l (95% IC: -0,116, -0,012) per placebo.

#### Prolattina

I livelli di prolattina sono stati valutati in tutte le sperimentazioni di tutti i dosaggi di aripiprazolo (n = 28.242). L'incidenza di iperprolattinemia o di aumentata prolattina sierica in pazienti trattati con aripiprazolo (0,3 %) è risultata simile a quella del placebo (0,2 %). Per i pazienti che ricevevano aripiprazolo, il tempo mediano di insorgenza era di 42 giorni e la durata mediana era di 34 giorni.

L'incidenza di ipoprolattinemia o di ridotta prolattina sierica in pazienti trattati con aripiprazolo era di 0,4 %, rispetto allo 0,02 % per i pazienti trattati con placebo. Per i pazienti che ricevevano aripiprazolo, il tempo mediano di insorgenza era di 30 giorni e la durata mediana era di 194 giorni.

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

In due studi di 3 settimane, in monoterapia, a dosaggio flessibile, controllati con placebo, in pazienti affetti da Disturbo Bipolare di Tipo I, con episodio maniacale o misto, aripiprazolo ha dimostrato una efficacia superiore al placebo nella riduzione dei sintomi maniacali dopo 3 settimane. Questi studi includevano pazienti con o senza sintomi psicotici e con o senza cicli rapidi.

In uno studio di 3 settimane, in monoterapia, a dosaggio fisso, controllato con placebo, in pazienti affetti da Disturbo Bipolare di Tipo I con un episodio maniacale o misto, aripiprazolo non ha dimostrato maggiore efficacia rispetto al placebo.

In due studi di 12 settimane, in monoterapia, controllati con placebo o farmaco attivo, in pazienti affetti da Disturbo Bipolare di Tipo I, con episodio maniacale o misto, con o senza sintomi psicotici, aripiprazolo ha dimostrato una efficacia superiore al placebo a 3 settimane ed il mantenimento dell'efficacia paragonabile a litio o ad aloperidolo a 12 settimane. Inoltre aripiprazolo ha riportato una percentuale di pazienti in remissione sintomatologica dalla mania paragonabile a litio o ad aloperidolo a 12 settimane.

In uno studio di 6 settimane, controllato con placebo, in pazienti affetti da Disturbo Bipolare di Tipo I con episodio maniacale o misto, con o senza sintomi psicotici, parzialmente responsivi al trattamento con litio o valproato, in monoterapia per 2 settimane a livelli serici terapeutici, l'associazione con

aripirazolo è risultata in un'efficacia superiore a litio o valproato, in monoterapia, nella riduzione dei sintomi maniacali.

In uno studio di 26 settimane, controllato con placebo, seguito da una fase di estensione di 74 settimane, in pazienti maniacali che avevano raggiunto la remissione con aripirazolo durante una fase di stabilizzazione precedente la randomizzazione, aripirazolo ha dimostrato superiorità rispetto a placebo nel prevenire la ricaduta nella fase maniacale, ma non ha dimostrato di essere superiore al placebo nel prevenire la ricaduta in depressione.

In uno studio di 52 settimane, controllato con placebo, in pazienti affetti da Disturbo Bipolare di Tipo I con episodio maniacale o misto che avevano raggiunto la remissione prolungata (Y-MRS e MADRS punteggio totale  $\leq 12$ ) con aripirazolo (da 10 mg/die a 30 mg/die) associato a litio o a valproato per 12 settimane consecutive, l'associazione con aripirazolo si è dimostrata superiore al placebo con una diminuzione del rischio del 46% (hazard ratio 0,54) sulla prevenzione delle ricadute bipolari e una diminuzione del rischio del 65% (hazard ratio 0,35) sulla prevenzione delle ricadute maniacali rispetto all'associazione con placebo ma l'associazione non si è dimostrata superiore al placebo sulla prevenzione delle ricadute depressive. L'associazione con aripirazolo si è dimostrata superiore al placebo nella CGI-BP gravità della Malattia (Mania) (misura di esito secondaria).

In questo studio, i pazienti sono stati assegnati dagli sperimentatori al trattamento in aperto con litio o con valproato in monoterapia per determinare le non-risposte parziali. I pazienti sono stati stabilizzati per almeno 12 settimane consecutive con l'associazione di aripirazolo e lo stesso stabilizzatore dell'umore.

I pazienti stabilizzati sono stati poi randomizzati per continuare lo stesso stabilizzatore dell'umore con aripirazolo in doppio cieco o placebo. Nella fase randomizzata sono stati valutati quattro sottogruppi con stabilizzatori dell'umore: aripirazolo + litio; aripirazolo + valproato; placebo + litio; placebo + valproato.

Per il braccio in trattamento in associazione i tassi di ricaduta Kaplan-Meier per qualsiasi episodio dell'umore sono stati 16% con aripirazolo + litio e 18% con aripirazolo + valproato rispetto a 45% con placebo + litio e 19% con placebo + valproato.

#### Popolazione pediatrica

##### Schizofrenia negli adolescenti

In uno studio di 6 settimane controllato con placebo che ha coinvolto 302 pazienti schizofrenici adolescenti (13-17 anni), che presentavano sintomi positivi o negativi, aripirazolo è stato associato a miglioramenti più ampi, statisticamente significativi nei sintomi psicotici rispetto al placebo.

In una sub-analisi dei pazienti adolescenti con età compresa tra 15 ed 17 anni, che rappresentavano il 74% della popolazione totale arruolata, il mantenimento dell'effetto è stato osservato durante le 26 settimane dello studio clinico di estensione in aperto.

In uno studio di 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 aripirazolo (19,39 %) e placebo (37,50 %). La stima puntuale del rapporto di rischio (hazard ratio, HR) era di 0,461 (intervallo di confidenza al 95 %, 0,242-0,879) nell'intera popolazione. Nelle analisi per sottogruppi la stima puntuale dell'HR era di 0,495 per i soggetti dai 13 ai 14 anni di età rispetto a 0,454 per i soggetti che avevano un'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 (aripirazolo, 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, con l'intervallo di confidenza al 95% per l'HR nel sottogruppo più

anziano (aripirazolo, n = 69; placebo, n = 36), compreso tra 0,242 e 0,879, è stato possibile concludere a favore di un effetto del trattamento nei pazienti più anziani.

### Episodi maniacali in bambini e adolescenti con Disturbo Bipolare di Tipo I

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

Aripirazolo è stato superiore al placebo nel modificare il punteggio Y-MRS totale rispetto al basale alla settimana 4 e alla settimana 12. In un'analisi post-hoc, il miglioramento verso il placebo è stato più pronunciato nei pazienti con associata comorbidità da ADHD rispetto al gruppo senza ADHD, in cui non c'era alcuna differenza rispetto al placebo. La prevenzione delle ricadute non è stata stabilita.

**Tabella 1: Miglioramento medio rispetto al basale del punteggio YMRS per comorbidità psichiatrica**

<b>Comorbidità psichiatriche</b>	<b>Settimana 4</b>	<b>Settimana 12</b>	<b>ADHD</b>	<b>Settimana 4</b>	<b>Settimana 12</b>
Aripirazolo 10 mg (n=48)	14,9	15,1	Aripirazolo 10 mg (n=44)	15,2	15,6
Aripirazolo 30 mg (n=51)	16,7	16,9	Aripirazolo 30 mg (n=48)	15,9	16,7
Placebo (n=52) <sup>a</sup>	7,0	8,2	Placebo (n=47) <sup>b</sup>	6,3	7,0
<b>No comorbidità psichiatriche</b>	<b>Settimana 4</b>	<b>Settimana 12</b>	<b>No ADHD</b>	<b>Settimana 4</b>	<b>Settimana 12</b>
Aripirazolo 10 mg (n=27)	12,8	15,9	Aripirazolo 10 mg (n=37)	12,7	15,7
Aripirazolo 30 mg (n=25)	15,3	14,7	Aripirazolo 30 mg (n=30)	14,6	13,4
Placebo (n=18)	9,4	9,7	Placebo (n=25)	9,9	10,0

<sup>a</sup> n = 51 alla Settimana 4

<sup>b</sup> n = 46 alla Settimana 4

Gli eventi avversi più comuni emersi dal trattamento tra i pazienti che ricevevano 30 mg erano disturbo extrapiramidale (28,3%), sonnolenza (27,3%), mal di testa (23,2%), e nausea (14,1%). L'aumento medio di peso nell'intervallo di trattamento di 30 settimane era di 2,9 kg in confronto a 0,98 kg dei pazienti trattati con placebo.

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



Aripiprazolo è stato studiato in pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni in due studi controllati verso placebo, della durata di 8 settimane [uno a dose flessibile (2-15 mg al giorno) e uno a dose fissa (5, 10 o 15 mg al giorno)] e in uno studio in aperto della durata di 52 settimane. In questi studi, il dosaggio iniziale era di 2 mg al giorno, aumentato a 5 mg al giorno dopo una settimana e aumentato di 5 mg al giorno ogni settimana fino al raggiungimento del dosaggio stabilito. Più del 75 % dei pazienti avevano meno di 13 anni di età. Aripiprazolo ha mostrato un'efficacia statisticamente superiore al placebo nella sottoscala Irritabilità della Aberrant Behaviour Checklist. Tuttavia, la rilevanza clinica di questi risultati non è stata stabilita. Il profilo di sicurezza ha incluso aumento del peso corporeo e variazioni dei livelli di prolattina. La durata dello studio a lungo termine sulla sicurezza è stata limitata a 52 settimane. Nel gruppo di studi clinici effettuati, l'incidenza di bassi livelli di prolattina sierica nelle femmine (< 3 ng/ml) e nei maschi (< 2 ng/ml) nei pazienti trattati con aripiprazolo è stata, rispettivamente, 27/46 (58,7 %) e 258/298 (86,6%). Negli studi controllati con placebo, l'aumento medio di peso corporeo è stato di 0,4 kg con placebo e di 1,6 kg con aripiprazolo.

Aripiprazolo è stato studiato anche in uno studio di mantenimento a lungo termine, controllato con placebo. Dopo una stabilizzazione di 13-26 settimane con aripiprazolo (2-15 mg al giorno), i pazienti con una risposta stabile erano mantenuti in trattamento con aripiprazolo oppure trasferiti a placebo per altre 16 settimane. I tassi di ricaduta Kaplan-Meier alla settimana 16 erano del 35% per aripiprazolo e del 52% per il placebo; il tasso di rischio di ricaduta nelle 16 settimane (aripiprazolo/placebo) era di 0,57 (differenza non statisticamente significativa). L'aumento medio di peso oltre la fase di stabilizzazione (fino a 26 settimane) con aripiprazolo era di 3,2 kg, e durante la seconda fase (16 settimane) dello studio è stato osservato un ulteriore aumento medio di peso di 2,2 kg per aripiprazolo, in confronto a 0,6 kg per il placebo. I sintomi extrapiramidali sono stati riportati principalmente durante la fase di stabilizzazione nel 17% dei pazienti, con tremore nel 6,5 % dei pazienti.

#### *Tic associate alla sindrome di Tourette in pazienti in età pediatrica (vedere paragrafo 4.2)*

L'efficacia di aripiprazolo è stata studiata in soggetti in età pediatrica 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 utilizzando un disegno con gruppi di trattamento a dose fissa in base al peso, per un intervallo di dosi compreso tra 5 mg/die e 20 mg/die con una dose iniziale di 2 mg. I pazienti avevano un'età compresa tra 7 e 17 anni e presentavano un punteggio medio di 30 al Total Tic Score (TTS, punteggio totale dei tic) della Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) alla baseline. Aripiprazolo ha dimostrato un miglioramento nella variazione del TTS della YGTSS tra la baseline e l'8ª settimana di 13,35 nel gruppo a bassa dose (5 mg o 10 mg) e di 16,94 nel gruppo a dose elevata (10 mg o 20 mg) rispetto a un miglioramento di 7,09 nel gruppo con placebo.

L'efficacia di aripiprazolo in soggetti in età pediatrica con sindrome di Tourette (aripiprazolo: n = 32, placebo: n = 29) è stata studiata anche su un intervallo di dosi flessibili tra 2 mg/die e 20 mg/die con una dose iniziale di 2 mg, in uno studio della durata di 10 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in Corea del Sud. I pazienti avevano un'età compresa tra 6 e 18 anni e presentavano un punteggio medio di 29 al TTS della YGTSS all'ingresso. Il gruppo con aripiprazolo ha dimostrato un miglioramento di 14,97 nella variazione del TTS della YGTSS tra la baseline e la 10ª settimana rispetto a un miglioramento di 9,62 nel gruppo con placebo.

Considerando l'entità dell'effetto del trattamento rispetto al cospicuo effetto placebo e gli effetti non chiari sul funzionamento psicosociale, in entrambi questi studi a breve termine non è stata stabilita la rilevanza clinica dei risultati di efficacia. 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 degli studi con il medicinale di riferimento in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della schizofrenia (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La compressa orodispersibile di aripiprazolo è bioequivalente alle compresse di aripiprazolo, con velocità e grado di assorbimento simili. Le compresse orodispersibili di aripiprazolo possono essere utilizzate in alternativa alle compresse di aripiprazolo.

#### Assorbimento

L'aripiprazolo è ben assorbito, con concentrazioni plasmatiche di picco raggiunte entro 3-5 ore dopo la somministrazione. L'aripiprazolo va incontro ad un minimo metabolismo pre-sistemico. La biodisponibilità orale assoluta della formulazione in compresse è 87%. Un pasto ad alto contenuto di grassi non ha alcun effetto sulla farmacocinetica dell'aripiprazolo.

#### Distribuzione

L'aripiprazolo è ampiamente distribuito in tutto il corpo con un volume di distribuzione apparente di 4,9 l/kg, che indica una estesa distribuzione extra-vascolare. Alle concentrazioni terapeutiche aripiprazolo e deidro-aripiprazolo sono legati alle proteine plasmatiche in misura superiore al 99%, principalmente all'albumina.

#### Biotrasformazione

L'aripiprazolo è ampiamente metabolizzato dal fegato, principalmente attraverso tre percorsi di biotrasformazione: deidrogenazione, idrossilazione e N-dealchilazione. Sulla base degli studi *in vitro*, gli enzimi CYP3A4 e CYP2D6 sono responsabili per la deidrogenazione e per l'idrossilazione dell'aripiprazolo, e la N-dealchilazione è catalizzata dal CYP3A4. L'aripiprazolo è la molecola predominante nella circolazione sistemica. Allo steady state, deidro-aripiprazolo, il metabolita attivo, rappresenta circa il 40% dell'AUC dell'aripiprazolo nel plasma.

#### Eliminazione

Le emivite medie di eliminazione per l'aripiprazolo sono approssimativamente di 75 ore nei forti metabolizzatori del CYP2D6 e approssimativamente di 146 ore nei metabolizzatori deboli del CYP2D6.

La clearance totale corporea dell'aripiprazolo è di 0,7 ml/min/kg, primariamente per via epatica.

Dopo una singola dose orale di [<sup>14</sup>C]-aripiprazolo marcato, approssimativamente il 27% della radioattività somministrata è stata ritrovata nelle urine e approssimativamente il 60% nelle feci. Meno dell'1% dell'aripiprazolo immodificato è risultato escreto nelle urine e approssimativamente il 18% è stato ritrovato immodificato nelle feci.

#### Farmacocinetica in gruppi speciali di pazienti

##### Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di aripiprazolo e quella di deidro-aripiprazolo in pazienti pediatrici tra 10 e 17 anni sono risultate simili a quelle degli adulti, dopo aver corretto le differenze di peso corporeo.

##### Anziani

Non ci sono differenze nella farmacocinetica dell'aripiprazolo tra soggetti sani anziani e giovani adulti, né c'è stato alcun effetto rilevabile dell'età nell'analisi farmacocinetica di popolazione su pazienti schizofrenici.

##### Sesso

Non ci sono differenze nella farmacocinetica dell'aripiprazolo tra uomini e donne sani, né è stato rilevato alcun effetto del sesso nell'analisi della farmacocinetica in una popolazione di pazienti schizofrenici.

##### Fumo

Una valutazione farmacocinetica di popolazione non ha rivelato evidenza di effetti clinicamente significativi del fumo sulla farmacocinetica dell'aripiprazolo.

##### Razza

Una valutazione farmacocinetica di popolazione non ha rivelato alcuna evidenza di differenze correlate alla razza nella farmacocinetica di aripiprazolo.

#### Compromissione renale

Le caratteristiche farmacocinetiche dell'aripiprazolo e del deidro-aripiprazolo sono risultate simili nei pazienti con grave malattia renale rispetto a soggetti giovani sani.

#### Compromissione epatica

In uno studio a dose singola in soggetti con vari gradi di cirrosi epatica (Classi Child-Pugh A, B e C) non è stato mostrato un effetto significativo della disfunzione epatica sulla farmacocinetica dell'aripiprazolo e del deidro-aripiprazolo, ma lo studio includeva solo 3 pazienti con cirrosi epatica di classe C, che non è sufficiente a trarre delle conclusioni sulla sua capacità metabolica.

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

I dati di sicurezza non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Effetti significativi dal punto di vista della tossicità sono stati osservati solo a dosi o ad esposizioni ampiamente superiori a quelle massime umane indicando che questi effetti hanno una rilevanza clinica limitata o nulla. Queste hanno incluso: tossicità adrenocorticale dose-dipendente (accumulo di pigmento lipofuscino e/o perdita di parenchima cellulare) nei ratti dopo 104 settimane a dosi comprese tra 20 e 60 mg/kg/die (da 3 a 10 volte la media dell'AUC allo steady state alla dose massima raccomandata nell'uomo) e aumento di carcinomi della corteccia surrenale e carcinomi in combinazione con adenomi adrenocorticali in femmine di ratto a 60 mg/kg/die (10 volte la media dell'AUC allo steady state alla dose massima raccomandata nell'uomo). La più alta esposizione non carcinogenica nelle femmine di ratto è stata 7 volte l'esposizione umana alla dose raccomandata.

Un reperto aggiuntivo è stata la litiasi biliare come risultato della precipitazione dei solfoconiugati degli idrossimetaboliti dell'aripiprazolo nella bile di scimmia dopo dosi orali ripetute comprese tra 25 e 125 mg/kg/die (da 1 a 3 volte la media allo steady state dell'AUC alla dose clinica massima raccomandata o da 16 a 81 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in mg/m<sup>2</sup>). Tuttavia, le concentrazioni di solfoconiugati dell'idrossiaripiprazolo nella bile umana alla massima dose proposta, 30 mg al giorno, non sono state superiori al 6% delle concentrazioni biliari rilevate nelle scimmie nello studio di 39 settimane e sono ben al di sotto (6 %) dei loro limiti di solubilità *in vitro*.

In studi clinici con dose ripetuta su ratti e cani giovani, il profilo di tossicità di aripiprazolo è stato paragonabile a quello osservato negli animali adulti e non c'era evidenza di neurotossicità o di reazioni avverse sullo sviluppo.

Sulla base dei risultati di una serie completa di test standard di genotossicità, l'aripiprazolo è considerato non genotossico. L'aripiprazolo non ha influenzato la fertilità negli studi di tossicità riproduttiva. Sono stati osservati segni di tossicità sullo sviluppo, compresi una ritardata ossificazione fetale dose dipendente e possibili effetti teratogeni, nei ratti a dosi risultanti in esposizioni subterapeutiche (sulla base dell'AUC) e nei conigli a dosi risultanti in una esposizione da 3 a 11 volte l'AUC media allo steady state alla dose massima clinica raccomandata. Tossicità materna si è verificata a dosaggi simili a quelli scatenanti la tossicità dello sviluppo del feto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina  
Silice colloidale anidra  
Aspartame (E951)

Aroma vaniglia:  
Maltodestrina di mais  
Sostanze aromatizzanti  
Glicole propilenico (E1520)

Magnesio stearato  
Croscarmellosa sodica (E468)  
Per le compresse da 15 mg e 30 mg: Ossido di ferro giallo (E172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

18 mesi

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

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

Confezione in blister (OPA/Alluminio/PVC/Alluminio) con foglio in alluminio a pressione  
*Confezioni:*

*Confezioni in blister a pressione:* 28 compresse orodispersibili.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

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

Sigillata Limited  
Fourth Floor 20 Margaret Street London, W1W8RS, United Kingdom

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

AIC n. 043606019 - "10 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 28 COMPRESSE IN  
BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 043606021 - "15 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 28 COMPRESSE IN  
BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 043606033 - "30 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 28 COMPRESSE IN  
BLISTER OPA/AL/PVC/AL

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

Maggio 2016.

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco