

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ABILIFY 5 mg compresse
ABILIFY 10 mg compresse
ABILIFY 15 mg compresse
ABILIFY 30 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ABILIFY 5 mg compresse

Ciascuna compressa contiene 5 mg di aripiprazolo.

Eccipiente con effetti noti

63,65 mg di lattosio (come monoidrato) per ogni compressa

ABILIFY 10 mg compresse

Ciascuna compressa contiene 10 mg di aripiprazolo.

Eccipiente con effetti noti

59,07 mg di lattosio (come monoidrato) per ogni compressa

ABILIFY 15 mg compresse

Ciascuna compressa contiene 15 mg di aripiprazolo.

Eccipiente con effetti noti

54,15 mg di lattosio (come monoidrato) per ogni compressa

ABILIFY 30 mg compresse

Ciascuna compressa contiene 30 mg di aripiprazolo.

Eccipiente con effetti noti

177,22 mg di lattosio (come monoidrato) per ogni compressa

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

ABILIFY 5 mg compresse

Rettangolare e blu, con impresso "A-007" e "5" su un lato.

ABILIFY 10 mg compresse

Rettangolare e rosa, con impresso "A-008" e "10" su un lato.

ABILIFY 15 mg compresse

Rotonda e gialla, con impresso "A-009" e "15" su un lato.

ABILIFY 30 mg compresse

Rotonda e rosa, con impresso "A-011" e "30" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

ABILIFY 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).

ABILIFY 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 ABILIFY è di 10 mg/die o 15 mg/die con una dose di mantenimento di 15 mg/die somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti. ABILIFY è efficace ad un dosaggio compreso tra 10 mg/die 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 ABILIFY 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.

Popolazione pediatrica

Schizofrenia negli adolescenti a partire da 15 anni di età: la dose raccomandata per ABILIFY è di 10 mg/die somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti. Il trattamento deve essere iniziato con 2 mg (utilizzando ABILIFY 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 devono essere somministrati con aumenti di 5 mg senza superare la dose massima giornaliera di 30 mg (vedere paragrafo 5.1). ABILIFY è efficace a dosi da 10 mg/die a 30 mg/die. Non è stata dimostrata una maggior efficacia con dosi più elevate di una dose giornaliera di 10 mg, sebbene singoli pazienti possano trarre beneficio da una dose più alta. L'uso di ABILIFY 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 ABILIFY è di 10 mg/die somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti. Il trattamento deve essere iniziato con 2 mg (utilizzando ABILIFY 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. Non è stata dimostrata una maggiore efficacia con dosi più elevate di una dose giornaliera di 10 mg, e una dose giornaliera di 30 mg è associata ad una incidenza sostanzialmente maggiore di reazioni avverse significative, inclusi eventi correlati a sintomi extrapiramidali, sonnolenza, fatica e aumento di peso (vedere paragrafo 4.8). Dosi più elevate 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 ad aripiprazolo. Perciò, ABILIFY 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 di ABILIFY 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 associate alla sindrome di Tourette: la sicurezza e l'efficacia di ABILIFY 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 la posologia.

Popolazioni particolari

Insufficienza epatica

Non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. In pazienti con insufficienza 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 insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale

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

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di ABILIFY nel trattamento della schizofrenia o degli episodi maniacali nel Disturbo Bipolare di Tipo I in pazienti di età pari e superiore a 65 anni 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 aripiprazolo non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i fumatori (vedere paragrafo 4.5).

Aggiustamenti posologici dovuti alle interazioni

Quando aripiprazolo viene somministrato contemporaneamente a forti inibitori del CYP3A4 o CYP2D6, il dosaggio di aripiprazolo deve essere ridotto. Quando l'inibitore del CYP3A4 o CYP2D6 viene eliminato dalla terapia di combinazione, il dosaggio di aripiprazolo deve essere aumentato (vedere paragrafo 4.5).

Quando aripiprazolo viene somministrato contemporaneamente a forti induttori del CYP3A4, il dosaggio di aripiprazolo deve essere aumentato. Quando l'induttore del CYP3A4 viene eliminato dalla terapia di combinazione, il dosaggio di aripiprazolo deve essere ridotto a quello raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Modo di somministrazione

ABILIFY è per uso orale.

Le compresse orodispersibili o la soluzione orale possono essere utilizzate in alternativa ad ABILIFY compresse per i pazienti che hanno difficoltà a deglutire ABILIFY 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 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 passaggio ad un trattamento antipsicotico, incluso il trattamento con aripiprazolo (vedere paragrafo 4.8). Una più stretta supervisione dei pazienti ad alto rischio deve accompagnare il trattamento antipsicotico.

Malattie 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), malattia 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. 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 il trattamento 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 disturbi extrapiramidali, devono essere considerati una riduzione del dosaggio e un attento monitoraggio clinico.

Sindrome neurolettica maligna (SNM)

La SNM è un complesso di sintomi potenzialmente fatali associato agli 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, mioglobulinuria (rabbdomiolisi) e insufficienza renale acuta. Tuttavia, sono stati riportati, non necessariamente associati a SNM, elevati livelli di creatin fosfochinasi e rabbdomiolisi. Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di SNM, o presenta febbre alta di origine sconosciuta, senza ulteriori manifestazioni cliniche di SNM, tutti gli antipsicotici, compreso l'aripiprazolo, devono essere interrotti.

Convulsioni

Negli studi clinici sono stati riportati casi non comuni di convulsioni durante il trattamento con aripiprazolo. Quindi, l'aripiprazolo 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 aripiprazolo in pazienti anziani con psicosi associata a malattia di Alzheimer (n = 938; età media: 82,4 anni; range: da 56 a 99 anni), controllati verso placebo, i pazienti trattati con aripiprazolo hanno riportato un aumentato rischio di morte in confronto a quelli che assumevano placebo. La percentuale delle morti nei pazienti trattati con aripiprazolo 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. infarto del miocardio, 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: da 78 a 88 anni). Complessivamente, in questi studi l'1,3% dei pazienti trattati con aripiprazolo 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 aripiprazolo si è evidenziata una significativa relazione dose-risposta per le reazioni avverse cerebrovascolari (vedere paragrafo 4.8).

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

Iperglicemia e diabete mellito

In pazienti trattati con antipsicotici atipici, incluso l'aripiprazolo, è stata riportata iperglicemia, in alcuni casi estrema e associata a chetoacidosi, oppure coma iperosmolare o morte. I fattori di rischio che possono predisporre i pazienti a gravi complicazioni includono obesità e storia familiare di diabete. Negli studi clinici con aripiprazolo, non sono state riportate differenze significative nei tassi d'incidenza di reazioni avverse correlate ad iperglicemia (incluso diabete) o in 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 aripiprazolo e con altri antipsicotici atipici per permettere una comparazione diretta. I pazienti trattati con qualsiasi antipsicotico, incluso l'aripiprazolo, devono essere osservati per la comparsa di segni e sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) e i pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per diabete mellito devono essere controllati regolarmente per un peggioramento del controllo glicemico (vedere paragrafo 4.8).

Ipersensibilità

Con aripiprazolo possono verificarsi reazioni di ipersensibilità caratterizzate da sintomi allergici (vedere paragrafo 4.8).

Aumento di peso

L'aumento di peso, dovuto a comorbidità, uso di antipsicotici noti per 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 aripiprazolo. Quando rilevato, solitamente si tratta di pazienti con fattori di rischio significativi quali storia di diabete, disturbi della tiroide o adenoma pituitario. Negli studi clinici, aripiprazolo non ha mostrato di indurre aumento di peso clinicamente rilevante negli adulti

(vedere paragrafo 5.1). Negli studi clinici su pazienti adolescenti con mania bipolare, aripiprazolo 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 al trattamento con antipsicotici, incluso l'aripiprazolo. Aripiprazolo deve essere usato con cautela in pazienti a rischio di polmonite *ab ingestis*.

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

I pazienti possono manifestare un incremento degli impulsi, in particolare per il gioco d'azzardo, e l'incapacità di controllare tali impulsi durante l'assunzione di aripiprazolo. Tra gli altri impulsi riportati: incremento degli impulsi sessuali, compratore compulsivo, alimentazione incontrollata o compulsiva e altri comportamenti impulsivi e compulsivi. È importante che i prescrittori pongano ai pazienti o a chi li assiste, domande specifiche circa l'incremento o lo sviluppo di nuovi impulsi al gioco, impulsi sessuali, compratore compulsivo, alimentazione incontrollata o compulsiva o altri impulsi, durante l'assunzione di aripiprazolo. Si deve tenere presente che i sintomi 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 esitare in un danno al paziente e ad altri. Se un paziente sviluppa tali impulsi durante l'assunzione di aripiprazolo, prendere in considerazione la riduzione della dose o la sospensione del medicinale (vedere paragrafo 4.8).

Lattosio

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

Pazienti con comorbidità da Disturbo da Deficit dell'Attenzione e Iperattività (ADHD)

Nonostante l'elevata frequenza di comorbidità del 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 farmaci sono somministrati in concomitanza.

Cadute

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

A causa del suo antagonismo sui recettori α_1 -adrenergici, l'aripiprazolo può potenziare l'effetto di alcuni medicinali antipertensivi.

Dato l'effetto primario dell'aripiprazolo sul sistema nervoso centrale, si raccomanda cautela quando si somministra aripiprazolo 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 per causare prolungamento del tratto QT o squilibrio elettrolitico.

Potenziali effetti di altri medicinali su 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 diminuite rispettivamente del 32% e del 47%. Nell'eventualità di somministrazione concomitante di aripiprazolo e chinidina, la dose di aripiprazolo deve essere diminuita di circa la metà rispetto alla dose prescritta. Ci si aspetta che altri forti inibitori del CYP2D6, come fluoxetina e paroxetina, abbiano effetti simili e per questo si dovranno applicare analoghe riduzioni della dose.

Ketoconazolo e altri inibitori del CYP3A4

In uno studio clinico in soggetti sani, un forte inibitore del CYP3A4 (ketoconazolo) ha aumentato l'AUC e la C_{max} di 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 del CYP2D6, l'uso concomitante di forti 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 forti 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, la dose di aripiprazolo deve essere diminuita di circa la metà rispetto alla dose prescritta. Ci si aspetta che altri forti inibitori del CYP3A4, come itraconazolo e gli inibitori della proteasi dell'HIV, abbiano effetti simili e per questo si devono applicare analoghe riduzioni della dose (vedere paragrafo 4.2). A seguito dell'interruzione della somministrazione dell'inibitore del CYP2D6 o CYP3A4, 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 del CYP2D6 (per es. escitalopram) sono usati contemporaneamente ad aripiprazolo, si possono prevedere modesti incrementi delle concentrazioni plasmatiche di aripiprazolo.

Carbamazepina e altri induttori del CYP3A4

A seguito di 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 di 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 il 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. La dose di aripiprazolo deve essere raddoppiata in caso di somministrazione concomitante con 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 *Hypericum perforatum*) abbia gli stessi effetti e, quindi, devono essere effettuati analoghi aumenti della dose. A seguito dell'interruzione dell'uso dei forti induttori del CYP3A4, il dosaggio di aripiprazolo deve essere ridotto alla dose raccomandata.

Valproato e litio

Quando litio o valproato sono stati somministrati contemporaneamente ad aripiprazolo non si sono avute variazioni clinicamente significative delle concentrazioni di aripiprazolo e, quindi, non è necessario un aggiustamento della dose quando valproato o litio sono somministrati assieme ad aripiprazolo.

Possibilità per l'aripiprazolo di influenzare altri medicinali

In studi clinici, dosi di aripiprazolo comprese tra 10 mg/die e 30 mg/die non hanno avuto effetti significativi sul metabolismo dei substrati del CYP2D6 (rapporto destrometorfano/3-metossimorfino), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazolo) e CYP3A4 (destrometorfano). Inoltre, aripiprazolo e deidro-aripiprazolo non hanno mostrato un potenziale di alterazione del metabolismo *in vitro* mediato 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.

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 gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina/inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina e serotonina (SSRI/SNRI), o con altri medicinali che sono noti per aumentare le concentrazioni di aripiprazolo (vedere paragrafo 4.8).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono studi adeguati e validamente controllati con aripiprazolo in donne in gravidanza. Sono state riportate anomalie congenite; comunque, non può essere stabilita una relazione causale con aripiprazolo. Studi condotti sugli animali non possono escludere una potenziale tossicità sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3). Le pazienti devono essere informate della necessità di comunicare al medico se sono in gravidanza o se stanno pianificando una gravidanza durante il trattamento con aripiprazolo. Date le insufficienti informazioni sulla sicurezza nell'uomo e le preoccupazioni emerse 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, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria o disturbi dell'alimentazione. Di conseguenza, i neonati devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafo 4.8).

Allattamento

Aripiprazolo/metaboliti sono escreti 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 e di usare macchinari a causa dei possibili effetti sul sistema nervoso e sulla visione, come sedazione, sonnolenza, sincope, visione offuscata, diplopia (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 state acatisia e

nausea, ciascuna delle quali si è manifestata in più del 3% dei pazienti trattati con aripiprazolo orale.

Tabella 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 ADR sono elencate in base alla 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 ogni classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Non è possibile determinare la frequenza delle reazioni avverse segnalate durante l'uso post-marketing poiché i dati derivano da segnalazioni spontanee. Di conseguenza, la frequenza di questi eventi avversi è indicata come "non nota".

	Comune	Non comune	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario			Reazione allergica (per es. reazione anafilattica, angioedema comprensivo di gonfiore della lingua, edema della lingua, edema della faccia, prurito allergico o orticaria)
Patologie endocrine		Iperprolattinemia Prolattina ematica diminuita	Coma diabetico iperosmolare Chetoacidosi diabetica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diabete mellito	Iperglicemia	Iponatremia Anoressia
Disturbi psichiatrici	Insomnia Ansia Irrequietezza	Depressione Ipersessualità	Tentato suicidio, idea suicida e suicidio riuscito (vedere paragrafo 4.4) Gioco d'azzardo patologico Disturbo del controllo degli impulsi Alimentazione incontrollata Acquisti compulsivi Poriomania Aggressione Agitazione Nervosismo
Patologie del sistema nervoso	Acatisia Disturbo extrapiramidale Tremore Cefalea Sedazione Sonnolenza Capogiro	Discinesia tardiva Distonia Sindrome delle gambe senza riposo	Sindrome neurolettica maligna Convulsione da grande male Sindrome da serotonina Disturbo del linguaggio
Patologie dell'occhio	Visione offuscata	Diplopia Fotofobia	Crisi oculogira

	Comune	Non comune	Non nota
Patologie cardiache		Tachicardia	Morte improvvisa inspiegata Torsioni di punta Aritmia ventricolare Arresto cardiaco Bradycardia
Patologie vascolari		Ipotensione ortostatica	Tromboembolia venosa (includendo embolia polmonare e trombosi venosa profonda) Ipertensione Sincope
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Singhiozzo	Polmonite da aspirazione Laringospasmo Spasmo orofaringeo
Patologie gastrointestinali	Stipsi Dispepsia Nausea Ipersecrezione salivare Vomito		Pancreatite Disfagia Diarrea Fastidio addominale Fastidio allo stomaco
Patologie epatobiliari			Insufficienza epatica Epatite Ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea Reazione di fotosensibilità Alopecia Iperidrosi Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS, <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Rabdomiolisi Mialgia Rigidezza
Patologie renali e urinarie			Incontinenza urinaria Ritenzione di urina
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali			Sindrome da astinenza da sostanza d'abuso neonatale (vedere paragrafo 4.6)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza		Disturbo della termoregolazione (per es. ipotermia, ipertensione) Dolore toracico Edema periferico

	Comune	Non comune	Non nota
Esami diagnostici			Peso diminuito Guadagno ponderale Alanina amminotransferasi aumentata Aspartato amminotransferasi aumentata Gamma-glutamilttransferasi aumentata Fosfatasi alcalina aumentata QT prolungato Glucosio ematico aumentato Emoglobina glicosilata aumentata Fluttuazione del glucosio ematico Creatinfosfochinasi aumentata

Descrizione di reazioni avverse particolari

Adulti

Sintomi extrapiramidali (EPS, extrapyramidal symptoms)

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 (da 13 a 17 anni) con schizofrenia, la frequenza e il 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 rispetto al 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: peso diminuito, insulina ematica aumentata, aritmia e leucopenia sono stati riportati comunemente ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Nel gruppo di adolescenti con schizofrenia (da 13 a 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 (da 13 a 17 anni) schizofrenici con esposizione ad aripiprazolo compresa tra 5 mg e 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 (da 13 a 17 anni) e pazienti adolescenti bipolari trattati con aripiprazolo, l'incidenza di bassi livelli di prolattina sierica nelle femmine (< 3 ng/mL) e nei maschi (< 2 ng/mL) era del 37,0% e del 59,4% rispettivamente.

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 di 2,4 kg e 5,8 kg con aripiprazolo e di 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 (da 10 a 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.

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

Gioco d'azzardo patologico, ipersessualità, compratore compulsivo 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 riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing, è stato identificato un sovradosaggio acuto accidentale o intenzionale di aripiprazolo in monoterapia in pazienti adulti con dosi stimate segnalate fino a 1.260 mg senza alcun esito fatale. I segni e sintomi osservati, potenzialmente importanti dal punto di vista medico, hanno incluso letargia, aumento della pressione arteriosa, sonnolenza, tachicardia, nausea, vomito e diarrea. Inoltre, sono state riportate 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 un'adeguata pervietà delle vie respiratorie e 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 ogni sovradosaggio da aripiprazolo confermato o sospetto, è necessario proseguire con una stretta supervisione medica e un monitoraggio 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: psicolettici, 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 una attività di agonista parziale sui recettori dopaminergici D_2 e su quelli serotoninergici 5-HT_{1A} e un'azione antagonista sui recettori serotoninergici 5-HT_{2A}. Aripiprazolo ha mostrato proprietà antagoniste in modelli animali di iperattività dopaminergica e proprietà agoniste in modelli animali di ipoattività dopaminergica. *In vitro*, l'aripiprazolo mostra un'elevata affinità di legame per i recettori dopaminergici D_2 e D_3 , per quelli serotoninergici 5-HT_{1A} e

5-HT_{2A} e una moderata affinità per quelli dopaminergici D₄, per quelli serotoninergici 5-HT_{2C} e 5-HT₇, quelli alfa1-adrenergici e quelli istaminergici H₁. 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 mg e 30 mg somministrati una volta al giorno a soggetti sani per 2 settimane hanno prodotto una riduzione dose-dipendente del legame del ¹¹C-raclopride, un ligando per i recettori D₂/D₃, al caudato e al putamen, rilevato mediante tomografia a emissione di positroni.

Efficacia e sicurezza clinica

Adulti

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, dei sintomi psicotici rispetto al placebo.

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%). I punteggi effettivi nelle scale di valutazione usate come end-point secondari, inclusi PANSS e la scala di valutazione della depressione Montgomery-Asberg (MADR5), hanno mostrato un miglioramento significativo rispetto all'alooperidolo.

In uno studio di 26 settimane controllato con placebo in pazienti adulti stabilizzati con schizofrenia cronica, aripiprazolo ha mostrato 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 almeno del 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 di studi clinici controllati verso placebo su soggetti adulti, aripiprazolo non ha mostrato di indurre alterazioni clinicamente rilevanti dei livelli di colesterolo totale, trigliceridi, lipoproteine ad alta densità (HDL) e lipoproteine a bassa densità (LDL).

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 e un mantenimento dell'efficacia paragonabile a litio o aloperidolo a 12 settimane. Inoltre, aripiprazolo ha riportato una percentuale di pazienti in remissione sintomatologica dalla mania paragonabile a litio o 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 non-responsivi al trattamento con litio o valproato, in monoterapia per 2 settimane a livelli serici terapeutici, l'associazione con aripiprazolo come terapia aggiuntiva ha determinato un'efficacia superiore nella riduzione dei sintomi maniacali rispetto a litio o valproato in monoterapia.

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 aripiprazolo durante una fase di stabilizzazione precedente la randomizzazione, aripiprazolo 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 nella 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 (scala di valutazione di Young per la mania [YMRS] e scala di valutazione per la depressione MADRS con punteggio totale ≤ 12) con aripiprazolo (da 10 mg/die a 30 mg/die) associato a litio o a valproato per 12 settimane consecutive, l'associazione con aripiprazolo si è dimostrata superiore al placebo con una diminuzione del rischio del 46% (hazard ratio 0,54) sulla prevenzione delle ricadute nel disturbo bipolare 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 aripiprazolo si è dimostrata superiore al placebo nella misura dell'outcome secondario basato sul punteggio della scala Clinical Global Impression – versione bipolare (CGI-BP), che valuta la severità della Malattia (SOI; Mania). In questo studio, i pazienti sono stati assegnati dagli sperimentatori al trattamento in aperto con litio o con valproato in monoterapia per determinare le parziali non-risposte. I pazienti sono stati stabilizzati per almeno 12 settimane consecutive con l'associazione di aripiprazolo e lo stesso stabilizzatore dell'umore. I pazienti stabilizzati sono stati poi randomizzati per continuare lo stesso stabilizzatore dell'umore con aripiprazolo in doppio cieco o placebo. Nella fase randomizzata sono stati valutati quattro sottogruppi con stabilizzatori dell'umore: aripiprazolo + litio; aripiprazolo + 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 aripiprazolo + litio e 18% con aripiprazolo + 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 (da 13 a 17 anni), che presentavano sintomi positivi o negativi, aripiprazolo è stato associato a miglioramenti più ampi, statisticamente significativi, dei sintomi psicotici rispetto al placebo. In una sub-analisi dei pazienti adolescenti con età compresa tra 15 e 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 da 13 a 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) era di 0,461 (intervallo di confidenza al 95%, da 0,242 a 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 e 17 anni. Tuttavia, la stima dell'HR per il gruppo più giovane (da 13 a 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, con l'intervallo di confidenza al 95% per l'HR nel sottogruppo più anziano (aripiprazolo, 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

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

Aripiprazolo è stato superiore al placebo nel modificare il punteggio YMRS 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.

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 pediatriche (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 (da 2 mg al giorno a 15 mg al giorno) e uno a dose fissa (5 mg al giorno, 10 mg al giorno o 15 mg al giorno)] e in uno studio in aperto della durata di 52 settimane. In questi studi, il dosaggio iniziale è 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 per un periodo compreso tra 13 e 26 settimane con aripiprazolo (da

2 mg al giorno a 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 associati 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 e 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) al basale. Aripiprazolo ha dimostrato un miglioramento nella variazione del TTS della YGTSS dal basale alla settimana 8 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 al basale. Il gruppo con aripiprazolo ha dimostrato un miglioramento di 14,97 nella variazione del TTS della YGTSS dal basale alla settimana 10, 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 ABILIFY in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della schizofrenia e del disturbo bipolare affettivo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'aripiprazolo è ben assorbito, con concentrazioni plasmatiche di picco raggiunte entro un periodo compreso tra 3 e 5 ore dopo la somministrazione. L'aripiprazolo va incontro ad un minimo metabolismo pre-sistemico. La biodisponibilità orale assoluta della formulazione in compresse è dell'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 della deidrogenazione e dell'idrossilazione di 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 ¹⁴C-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.

Popolazione pediatrica

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

Farmacocinetica in gruppi speciali di pazienti

Anziani

Non ci sono differenze nella farmacocinetica dell'aripiprazolo tra soggetti sani anziani e giovani adulti, né vi è 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 nella popolazione non ha mostrato alcuna evidenza di differenze correlate alla razza nella farmacocinetica di aripiprazolo.

Insufficienza renale

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

Insufficienza epatica

Uno studio a dose singola in soggetti con vari gradi di cirrosi epatica (Classi Child-Pugh A, B e C) non ha 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 loro capacità metabolica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, 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. Questi 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 mg/kg/die 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 carcinogena nelle femmine di ratto è stata 7 volte l'esposizione umana alla dose raccomandata.

Un reperto aggiuntivo è stata la litiasi biliare come conseguenza della precipitazione dei solfoconiugati degli idrossimetaboliti dell'aripiprazolo nella bile di scimmie, dopo dosi orali ripetute comprese tra 25 mg/kg/die 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/m²). 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, senza alcuna 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 stato considerato non genotossico. L'aripiprazolo non ha influenzato la fertilità negli studi di tossicità riproduttiva. 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, sono stati osservati segni di tossicità sullo sviluppo, compresi una ritardata ossificazione fetale dose-dipendente e possibili effetti teratogeni. 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

Nucleo delle compresse

Lattosio monoidrato
Amido di mais
Cellulosa microcristallina
Idrossipropil cellulosa
Magnesio stearato

Rivestimento delle compresse

ABILIFY 5 mg compresse

Indigotina lacca d'alluminio (E 132)

ABILIFY 10 mg compresse

Ossido di ferro rosso (E 172)

ABILIFY 15 mg compresse
Ossido di ferro giallo (E 172)

ABILIFY 30 mg compresse
Ossido di ferro rosso (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio divisibili per dose unitaria in scatole da 14 × 1, 28 × 1, 49 × 1, 56 × 1, 98 × 1 compresse.

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

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Paesi Bassi

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

ABILIFY 5 mg compresse
EU/1/04/276/001 (5 mg, 14 × 1 compresse)
EU/1/04/276/002 (5 mg, 28 × 1 compresse)
EU/1/04/276/003 (5 mg, 49 × 1 compresse)
EU/1/04/276/004 (5 mg, 56 × 1 compresse)
EU/1/04/276/005 (5 mg, 98 × 1 compresse)

ABILIFY 10 mg compresse
EU/1/04/276/006 (10 mg, 14 × 1 compresse)
EU/1/04/276/007 (10 mg, 28 × 1 compresse)
EU/1/04/276/008 (10 mg, 49 × 1 compresse)
EU/1/04/276/009 (10 mg, 56 × 1 compresse)
EU/1/04/276/010 (10 mg, 98 × 1 compresse)

ABILIFY 15 mg compresse
EU/1/04/276/011 (15 mg, 14 × 1 compresse)

EU/1/04/276/012 (15 mg, 28 × 1 compresse)
EU/1/04/276/013 (15 mg, 49 × 1 compresse)
EU/1/04/276/014 (15 mg, 56 × 1 compresse)
EU/1/04/276/015 (15 mg, 98 × 1 compresse)

ABILIFY 30 mg compresse

EU/1/04/276/016 (30 mg, 14 × 1 compresse)
EU/1/04/276/017 (30 mg, 28 × 1 compresse)
EU/1/04/276/018 (30 mg, 49 × 1 compresse)
EU/1/04/276/019 (30 mg, 56 × 1 compresse)
EU/1/04/276/020 (30 mg, 98 × 1 compresse)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 giugno 2004
Data del rinnovo più recente: 04 giugno 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ABILIFY 10 mg compresse orodispersibili
ABILIFY 15 mg compresse orodispersibili
ABILIFY 30 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ABILIFY 10 mg compresse orodispersibili

Ciascuna compressa orodispersibile contiene 10 mg di aripiprazolo.

Eccipiente con effetti noti

2 mg di aspartame (E 951) e 0,075 mg di lattosio per ogni compressa orodispersibile

ABILIFY 15 mg compresse orodispersibili

Ciascuna compressa orodispersibile contiene 15 mg di aripiprazolo.

Eccipiente con effetti noti

3 mg di aspartame (E 951) e 0,1125 mg di lattosio per ogni compressa orodispersibile

ABILIFY 30 mg compresse orodispersibili

Ciascuna compressa orodispersibile contiene 30 mg di aripiprazolo.

Eccipiente con effetti noti

6 mg di aspartame (E 951) e 0,225 mg di lattosio per ogni compressa orodispersibile

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile

ABILIFY 10 mg compresse orodispersibili

10 mg: Rotonda e rosa con impresso "A" su "640" su un lato e "10" sull'altro.

ABILIFY 15 mg compresse orodispersibili

15 mg: Rotonda e gialla con impresso "A" su "641" su un lato e "15" sull'altro.

ABILIFY 30 mg compresse orodispersibili

30 mg: Rotonda e rosa con impresso "A" su "643" su un lato e "30" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

ABILIFY 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).

ABILIFY 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 ABILIFY è di 10 mg/die o 15 mg/die con una dose di mantenimento di 15 mg/die somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti. ABILIFY è efficace ad un dosaggio compreso tra 10 mg/die 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 ABILIFY 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.

Popolazione pediatrica

Schizofrenia negli adolescenti a partire da 15 anni di età: la dose raccomandata per ABILIFY è di 10 mg/die somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti. Il trattamento deve essere iniziato con 2 mg (utilizzando ABILIFY 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 devono essere somministrati con aumenti di 5 mg senza superare la dose massima giornaliera di 30 mg (vedere paragrafo 5.1). ABILIFY è efficace a dosi da 10 mg/die a 30 mg/die. Non è stata dimostrata una maggior efficacia con dosi più elevate di una dose giornaliera di 10 mg, sebbene singoli pazienti possano trarre beneficio da una dose più alta. L'uso di ABILIFY 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 ABILIFY è di 10 mg/die somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti. Il trattamento deve essere iniziato con 2 mg (utilizzando ABILIFY 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. Non è stata dimostrata una maggiore efficacia con dosi più elevate di una dose giornaliera di 10 mg, e una dose giornaliera di 30 mg è associata ad una incidenza sostanzialmente maggiore di reazioni avverse significative, inclusi eventi correlati a sintomi extrapiramidali, sonnolenza, fatica e aumento di peso (vedere paragrafo 4.8). Dosi più elevate 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 ad aripiprazolo. Perciò, ABILIFY 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 di ABILIFY 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 di ABILIFY 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 la posologia.

Popolazioni particolari

Insufficienza epatica

Non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. In pazienti con insufficienza 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 insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale

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

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di ABILIFY nel trattamento della schizofrenia o degli episodi maniacali nel Disturbo Bipolare di Tipo I in pazienti di età pari e superiore a 65 anni 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 aripiprazolo non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i fumatori (vedere paragrafo 4.5).

Aggiustamenti posologici dovuti alle interazioni

Quando aripiprazolo viene somministrato contemporaneamente a forti inibitori del CYP3A4 o CYP2D6, il dosaggio di aripiprazolo deve essere ridotto. Quando l'inibitore del CYP3A4 o CYP2D6 viene eliminato dalla terapia di combinazione, il dosaggio di aripiprazolo deve essere aumentato (vedere paragrafo 4.5).

Quando aripiprazolo viene somministrato contemporaneamente a forti induttori del CYP3A4, il dosaggio di aripiprazolo deve essere aumentato. Quando l'induttore del CYP3A4 viene eliminato dalla terapia di combinazione, il dosaggio di aripiprazolo deve essere ridotto a quello raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Modo di somministrazione

ABILIFY è per uso orale.

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

Le compresse orodispersibili o la soluzione orale possono essere utilizzate in alternativa ad ABILIFY compresse per i pazienti che hanno difficoltà a deglutire ABILIFY 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 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 passaggio ad un trattamento antipsicotico, incluso il trattamento con aripiprazolo (vedere paragrafo 4.8). Una più stretta supervisione dei pazienti ad alto rischio deve accompagnare il trattamento antipsicotico.

Malattie 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), malattia 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. 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 il trattamento 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 disturbi extrapiramidali, devono essere considerati una riduzione del dosaggio e un attento monitoraggio clinico.

Sindrome neurolettica maligna (SNM)

La SNM è un complesso di sintomi potenzialmente fatali associato agli 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, sono stati riportati, non necessariamente associati a SNM, elevati livelli di creatin fosfochinasi e rabdomiolisi. Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di SNM, o presenta febbre alta di origine sconosciuta, senza ulteriori manifestazioni cliniche di SNM, tutti gli antipsicotici, compreso l'aripiprazolo, devono essere interrotti.

Convulsioni

Negli studi clinici sono stati riportati casi non comuni di convulsioni durante il trattamento con aripiprazolo. Quindi, l'aripiprazolo 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 aripiprazolo in pazienti anziani con psicosi associata a malattia di Alzheimer (n = 938; età media: 82,4 anni; range: da 56 a 99 anni), controllati verso placebo, i pazienti trattati con aripiprazolo hanno riportato un aumentato rischio di morte in confronto a quelli che assumevano placebo. La percentuale delle morti nei pazienti trattati con aripiprazolo 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. infarto del miocardio, 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: da 78 a 88 anni). Complessivamente, in questi studi l'1,3% dei pazienti trattati con aripiprazolo 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 aripiprazolo si è evidenziata una significativa relazione dose-risposta per le reazioni avverse cerebrovascolari (vedere paragrafo 4.8).

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

Iperglicemia e diabete mellito

In pazienti trattati con antipsicotici atipici, incluso l'aripiprazolo, è stata riportata iperglicemia, in alcuni casi estrema e associata a chetoacidosi, oppure coma iperosmolare o morte. I fattori di rischio che possono predisporre i pazienti a gravi complicazioni includono obesità e storia familiare di diabete. Negli studi clinici con aripiprazolo, non sono state riportate differenze significative nei tassi d'incidenza di reazioni avverse correlate ad iperglicemia (incluso diabete) o in 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 aripiprazolo e con altri antipsicotici atipici per permettere una comparazione diretta. I pazienti trattati con qualsiasi antipsicotico, incluso l'aripiprazolo, devono essere osservati per la comparsa di segni e sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) e i pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per diabete mellito devono essere controllati regolarmente per un peggioramento del controllo glicemico (vedere paragrafo 4.8).

Ipersensibilità

Con aripiprazolo possono verificarsi reazioni di ipersensibilità caratterizzate da sintomi allergici (vedere paragrafo 4.8).

Aumento di peso

L'aumento di peso, dovuto a comorbidità, uso di antipsicotici noti per 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 aripiprazolo. Quando rilevato, solitamente si tratta di pazienti con fattori di rischio significativi quali storia di diabete, disturbi della tiroide o adenoma pituitario. Negli studi clinici, aripiprazolo non ha mostrato di indurre aumento di peso clinicamente rilevante negli adulti (vedere paragrafo 5.1). Negli studi clinici su pazienti adolescenti con mania bipolare, aripiprazolo 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

cl clinicamente significativo, deve essere considerata una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.8).

Disfagia

Disturbi della motilità esofagea ed aspirazione sono stati associati al trattamento con antipsicotici, incluso l'aripirazolo. Aripirazolo deve essere usato con cautela in pazienti a rischio di polmonite *ab ingestis*.

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

I pazienti possono manifestare un incremento degli impulsi, in particolare per il gioco d'azzardo, e l'incapacità di controllare tali impulsi durante l'assunzione di aripirazolo. Tra gli altri impulsi riportati: incremento degli impulsi sessuali, compratore compulsivo, alimentazione incontrollata o compulsiva e altri comportamenti impulsivi e compulsivi. È importante che i prescrittori pongano ai pazienti o a chi li assiste, domande specifiche circa l'incremento o lo sviluppo di nuovi impulsi al gioco, impulsi sessuali, compratore compulsivo, alimentazione incontrollata o compulsiva o altri impulsi, durante l'assunzione di aripirazolo. Si deve tenere presente che i sintomi 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 esitare in un danno al paziente e ad altri. Se un paziente sviluppa tali impulsi durante l'assunzione di aripirazolo, prendere in considerazione la riduzione della dose o la sospensione del medicinale (vedere paragrafo 4.8).

Aspartame

ABILIFY compresse orodispersibili contiene aspartame. Aspartame è una fonte di fenilalanina. Può essere dannoso in soggetti affetti da fenilchetonuria, una rara malattia genetica che causa l'accumulo di fenilalanina perché il corpo non riesce a smaltirla correttamente.

Lattosio

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

Sodio

ABILIFY compresse orodispersibili contiene sodio. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa orodispersibile, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Pazienti con comorbidità da Disturbo da Deficit dell'Attenzione e Iperattività (ADHD)

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

Cadute

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

A causa del suo antagonismo sui recettori α_1 -adrenergici, l'aripirazolo può potenziare l'effetto di alcuni medicinali antipertensivi.

Dato l'effetto primario dell'aripiprazolo sul sistema nervoso centrale, si raccomanda cautela quando si somministra aripiprazolo 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 per causare prolungamento del tratto QT o squilibrio elettrolitico.

Potenziali effetti di altri medicinali su 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 diminuite rispettivamente del 32% e del 47%. Nell'eventualità di somministrazione concomitante di aripiprazolo e chinidina, la dose di aripiprazolo deve essere diminuita di circa la metà rispetto alla dose prescritta. Ci si aspetta che altri forti inibitori del CYP2D6, come fluoxetina e paroxetina, abbiano effetti simili e per questo si dovranno applicare analoghe riduzioni della dose.

Ketoconazolo e altri inibitori del CYP3A4

In uno studio clinico in soggetti sani, un forte inibitore del CYP3A4 (ketoconazolo) ha aumentato l'AUC e la C_{max} di 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 del CYP2D6, l'uso concomitante di forti 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 forti 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, la dose di aripiprazolo deve essere diminuita di circa la metà rispetto alla dose prescritta. Ci si aspetta che altri forti inibitori del CYP3A4, come itraconazolo e gli inibitori della proteasi dell'HIV, abbiano effetti simili e per questo si devono applicare analoghe riduzioni della dose (vedere paragrafo 4.2). A seguito dell'interruzione della somministrazione dell'inibitore del CYP2D6 o CYP3A4, 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 del CYP2D6 (per es. escitalopram) sono usati contemporaneamente ad aripiprazolo, si possono prevedere modesti incrementi delle concentrazioni plasmatiche di aripiprazolo.

Carbamazepina e altri induttori del CYP3A4

A seguito di 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 di 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 il 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. La dose di aripiprazolo deve essere raddoppiata in caso di somministrazione concomitante con 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 *Hypericum perforatum*) abbia gli stessi effetti e, quindi, devono essere effettuati analoghi aumenti della dose. A seguito dell'interruzione dell'uso dei forti induttori del CYP3A4, il dosaggio di aripiprazolo deve essere ridotto alla dose raccomandata.

Valproato e litio

Quando litio o valproato sono stati somministrati contemporaneamente ad aripiprazolo non si sono avute variazioni clinicamente significative delle concentrazioni di aripiprazolo e, quindi, non è necessario un aggiustamento della dose quando valproato o litio sono somministrati assieme ad aripiprazolo.

Possibilità per l'aripiprazolo di influenzare altri medicinali

In studi clinici, dosi di aripiprazolo comprese tra 10 mg/die e 30 mg/die non hanno avuto effetti significativi sul metabolismo dei substrati del CYP2D6 (rapporto destrometorfano/3-metossimetorfano), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazolo) e CYP3A4 (destrometorfano). Inoltre, aripiprazolo e deidro-aripiprazolo non hanno mostrato un potenziale di alterazione del metabolismo *in vitro* mediato 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.

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 gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina/inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina e serotonina (SSRI/SNRI), o con altri medicinali che sono noti per aumentare le concentrazioni di aripiprazolo (vedere paragrafo 4.8).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono studi adeguati e validamente controllati con aripiprazolo in donne in gravidanza. Sono state riportate anomalie congenite; comunque, non può essere stabilita una relazione causale con aripiprazolo. Studi condotti sugli animali non possono escludere una potenziale tossicità sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3). Le pazienti devono essere informate della necessità di comunicare al medico se sono in gravidanza o se stanno pianificando una gravidanza durante il trattamento con aripiprazolo. Date le insufficienti informazioni sulla sicurezza nell'uomo e le preoccupazioni emerse 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, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria o disturbi dell'alimentazione. Di conseguenza, i neonati devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafo 4.8).

Allattamento

Aripiprazolo/metaboliti sono escreti 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 e di usare macchinari a

causa dei possibili effetti sul sistema nervoso e sulla visione, come sedazione, sonnolenza, sincope, visione offuscata, diplopia (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 state acatisia e nausea, ciascuna delle quali si è manifestata in più del 3% dei pazienti trattati con aripiprazolo orale.

Tabella 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 ADR sono elencate in base alla 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 ogni classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Non è possibile determinare la frequenza delle reazioni avverse segnalate durante l'uso post-marketing poiché i dati derivano da segnalazioni spontanee. Di conseguenza, la frequenza di questi eventi avversi è indicata come "non nota".

	Comune	Non comune	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario			Reazione allergica (per es. reazione anafilattica, angioedema comprensivo di gonfiore della lingua, edema della lingua, edema della faccia, prurito allergico o orticaria)
Patologie endocrine		Iperprolattinemia Prolattina ematica diminuita	Coma diabetico iperosmolare Chetoacidosi diabetica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diabete mellito	Iperglicemia	Iponatremia Anoressia
Disturbi psichiatrici	Insonnia Ansia Irrequietezza	Depressione Ipersessualità	Tentato suicidio, idea suicida e suicidio riuscito (vedere paragrafo 4.4) Gioco d'azzardo patologico Disturbo del controllo degli impulsi Alimentazione incontrollata Acquisti compulsivi Poriomania Aggressione Agitazione Nervosismo

	Comune	Non comune	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Acatisia Disturbo extrapiramidale Tremore Cefalea Sedazione Sonnolenza Capogiro	Discinesia tardiva Distonia Sindrome delle gambe senza riposo	Sindrome neurolettica maligna Convulsione da grande male Sindrome da serotonina Disturbo del linguaggio
Patologie dell'occhio	Visione offuscata	Diplopia Fotofobia	Crisi oculogira
Patologie cardiache		Tachicardia	Morte improvvisa inspiegata Torsioni di punta Aritmia ventricolare Arresto cardiaco Bradocardia
Patologie vascolari		Ipotensione ortostatica	Tromboembolia venosa (includere embolia polmonare e trombosi venosa profonda) Ipertensione Sincope
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Singhiozzo	Polmonite da aspirazione Laringospasmo Spasmo orofaringeo
Patologie gastrointestinali	Stipsi Dispepsia Nausea Ipersecrezione salivare Vomito		Pancreatite Disfagia Diarrea Fastidio addominale Fastidio allo stomaco
Patologie epatobiliari			Insufficienza epatica Epatite Ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea Reazione di fotosensibilità Alopecia Iperidrosi Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS, <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Rabdomiolisi Mialgia Rigidezza
Patologie renali e urinarie			Incontinenza urinaria Ritenzione di urina
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali			Sindrome da astinenza da sostanza d'abuso neonatale (vedere paragrafo 4.6)

	Comune	Non comune	Non nota
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza		Disturbo della termoregolazione (per es. ipotermia, piresia) Dolore toracico Edema periferico
Esami diagnostici			Peso diminuito Guadagno ponderale Alanina amminotransferasi aumentata Aspartato amminotransferasi aumentata Gamma-glutamilttransferasi aumentata Fosfatasi alcalina aumentata QT prolungato Glucosio ematico aumentato Emoglobina glicosilata aumentata Fluttuazione del glucosio ematico Creatinfosfochinasi aumentata

Descrizione di reazioni avverse particolari

Adulti

Sintomi extrapiramidali (EPS, extrapyramidal symptoms)

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 (da 13 a 17 anni) con schizofrenia, la frequenza e il 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 rispetto al 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: peso diminuito, insulina ematica aumentata, aritmia e leucopenia sono stati riportati comunemente ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Nel gruppo di adolescenti con schizofrenia (da 13 a 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 (da 13 a 17 anni) schizofrenici con esposizione ad aripiprazolo compresa tra 5 mg e 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 (da 13 a 17 anni) e pazienti adolescenti bipolari trattati con aripiprazolo, l'incidenza di bassi livelli di prolattina sierica nelle femmine (< 3 ng/mL) e nei maschi (< 2 ng/mL) era del 37,0% e del 59,4% rispettivamente.

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 di 2,4 kg e 5,8 kg con aripiprazolo e di 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 (da 10 a 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.

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

Gioco d'azzardo patologico, ipersessualità, compratore compulsivo 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 riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing, è stato identificato un sovradosaggio acuto accidentale o intenzionale di aripiprazolo in monoterapia in pazienti adulti con dosi stimate segnalate fino a 1.260 mg senza alcun esito fatale. I segni e sintomi osservati, potenzialmente importanti dal punto di vista medico, hanno incluso letargia, aumento della pressione arteriosa, sonnolenza, tachicardia, nausea, vomito e diarrea. Inoltre, sono state riportate 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 un'adeguata pervietà delle vie respiratorie e 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 ogni sovradosaggio da aripiprazolo confermato o sospetto, è necessario proseguire con una stretta supervisione medica e un monitoraggio 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: psicolettici, altri antipsicotici, codice ATC: N05AX12

Meccanismo d'azione

È stato proposto che l'efficacia dell'aripirazolo nella schizofrenia e nel Disturbo Bipolare di Tipo I è mediata da una combinazione di una attività di agonista parziale sui recettori dopaminergici D₂ e su quelli serotoninergici 5-HT_{1A} e un'azione antagonista sui recettori serotoninergici 5-HT_{2A}.

Aripirazolo ha mostrato proprietà antagoniste in modelli animali di iperattività dopaminergica e proprietà agoniste in modelli animali di ipoattività dopaminergica. *In vitro*, l'aripirazolo mostra un'elevata affinità di legame per i recettori dopaminergici D₂ e D₃, per quelli serotoninergici 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} e una moderata affinità per quelli dopaminergici D₄, per quelli serotoninergici 5-HT_{2C} e 5-HT₇, quelli alfa1-adrenergici e quelli istaminergici H₁. Aripirazolo 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'aripirazolo.

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

Efficacia e sicurezza clinica

Adulti

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'aripirazolo è stato associato a miglioramenti più ampi, statisticamente significativi, dei sintomi psicotici rispetto al placebo.

Aripirazolo 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 (aripirazolo 77% e aloperidolo 73%). L'indice totale di completamento dello studio è stato significativamente più alto per i pazienti in trattamento con aripirazolo (43%) che per quelli in trattamento con aloperidolo (30%). I punteggi effettivi nelle scale di valutazione usate come end-point secondari, inclusi PANSS e la scala di valutazione della depressione Montgomery-Asberg (MADRS), hanno mostrato un miglioramento significativo rispetto all'alooperidolo.

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

Aumento di peso

Negli studi clinici l'aripirazolo 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 almeno del 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 aripirazolo (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 di studi clinici controllati verso placebo su soggetti adulti, aripirazolo non ha mostrato di indurre alterazioni clinicamente rilevanti dei livelli di colesterolo totale, trigliceridi, lipoproteine ad alta densità (HDL) e lipoproteine a bassa densità (LDL).

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 e un mantenimento dell'efficacia paragonabile a litio o aloperidolo a 12 settimane. Inoltre, aripiprazolo ha riportato una percentuale di pazienti in remissione sintomatologica dalla mania paragonabile a litio o 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 non-responsivi al trattamento con litio o valproato, in monoterapia per 2 settimane a livelli serici terapeutici, l'associazione con aripiprazolo come terapia aggiuntiva ha determinato un'efficacia superiore nella riduzione dei sintomi maniacali rispetto a litio o valproato in monoterapia.

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 aripiprazolo durante una fase di stabilizzazione precedente la randomizzazione, aripiprazolo ha dimostrato superiorità rispetto al placebo nel prevenire la ricaduta nella fase maniacale, ma non ha dimostrato di essere superiore al placebo nel prevenire la ricaduta nella 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 (scala di valutazione di Young per la mania [YMRS] e scala di valutazione per la depressione MADRS con punteggio totale ≤ 12) con aripiprazolo (da 10 mg/die a 30 mg/die) associato a litio o a valproato per 12 settimane consecutive, l'associazione con aripiprazolo si è dimostrata superiore al placebo con una diminuzione del rischio del 46% (hazard ratio 0,54) sulla prevenzione delle ricadute nel disturbo bipolare 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 aripiprazolo si è dimostrata superiore al placebo nella misura dell'outcome secondario basato sul punteggio della scala Clinical Global Impression – versione bipolare (CGI-BP), che valuta la severità della Malattia (SOI; Mania). In questo studio, i pazienti sono stati assegnati dagli sperimentatori al trattamento in aperto con litio o con valproato in monoterapia per determinare le parziali non-risposte. I pazienti sono stati stabilizzati per almeno 12 settimane consecutive con l'associazione di aripiprazolo e lo stesso stabilizzatore dell'umore. I pazienti stabilizzati sono stati poi randomizzati per continuare lo stesso stabilizzatore dell'umore con aripiprazolo in doppio cieco o placebo. Nella fase randomizzata sono stati valutati quattro sottogruppi con stabilizzatori dell'umore: aripiprazolo + litio; aripiprazolo + 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 aripiprazolo + litio e 18% con aripiprazolo + 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 (da 13 a 17 anni), che presentavano sintomi positivi o negativi, aripiprazolo è stato associato a miglioramenti più ampi, statisticamente significativi, dei sintomi psicotici rispetto al placebo. In una sub-analisi dei pazienti adolescenti con età compresa tra 15 e 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 da 13 a 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) era di 0,461 (intervallo di confidenza al 95%, da 0,242 a 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 e 17 anni. Tuttavia, la stima dell'HR per il gruppo più giovane (da 13 a 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, con l'intervallo di confidenza al 95% per l'HR nel sottogruppo più anziano (aripiprazolo, 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

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

Aripiprazolo è stato superiore al placebo nel modificare il punteggio YMRS 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.

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 (da 2 mg al giorno a 15 mg al giorno) e uno a dose fissa (5 mg al giorno, 10 mg al giorno o 15 mg al giorno)] e in uno studio in aperto della durata di 52 settimane. In questi studi, il dosaggio iniziale è 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 per un periodo compreso tra 13 e 26 settimane con aripiprazolo (da 2 mg al giorno a 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 associati 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 e 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) al basale. Aripiprazolo ha dimostrato un miglioramento nella variazione del TTS della YGTSS dal basale alla settimana 8 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 al basale. Il gruppo con aripiprazolo ha dimostrato un miglioramento di 14,97 nella variazione del TTS della YGTSS dal basale alla settimana 10, 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 ABILIFY in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della schizofrenia e del disturbo bipolare affettivo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'aripiprazolo è ben assorbito, con concentrazioni plasmatiche di picco raggiunte entro un periodo compreso tra 3 e 5 ore dopo la somministrazione. L'aripiprazolo va incontro ad un minimo metabolismo pre-sistemico. La biodisponibilità orale assoluta della formulazione in compresse è dell'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 della deidrogenazione e dell'idrossilazione di 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 ¹⁴C-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.

Popolazione pediatrica

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

Farmacocinetica in gruppi speciali di pazienti

Anziani

Non ci sono differenze nella farmacocinetica dell'aripiprazolo tra soggetti sani anziani e giovani adulti, né vi è 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 nella popolazione non ha mostrato alcuna evidenza di differenze correlate alla razza nella farmacocinetica di aripiprazolo.

Insufficienza renale

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

Insufficienza epatica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, 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. Questi 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 mg/kg/die 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 carcinogena nelle femmine di ratto è stata 7 volte l'esposizione umana alla dose raccomandata.

Un reperto aggiuntivo è stata la litiasi biliare come conseguenza della precipitazione dei solfoconiugati degli idrossimetaboliti dell'aripirazolo nella bile di scimmie, dopo dosi orali ripetute comprese tra 25 mg/kg/die 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/m²). Tuttavia, le concentrazioni di solfoconiugati dell'idrossiaripirazolo 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 aripirazolo è stato paragonabile a quello osservato negli animali adulti, senza alcuna evidenza di neurotossicità o di reazioni avverse sullo sviluppo.

Sulla base dei risultati di una serie completa di test standard di genotossicità, l'aripirazolo è stato considerato non genotossico. L'aripirazolo non ha influenzato la fertilità negli studi di tossicità riproduttiva. 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, sono stati osservati segni di tossicità sullo sviluppo, compresi una ritardata ossificazione fetale dose-dipendente e possibili effetti teratogeni. 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

Nucleo delle compresse

Calcio silicato
Sodio croscarmellosso
Crospovidone
Silicio diossido
Xilitolo
Cellulosa microcristallina
Aspartame (E 951)

Potassio acesulfame
Aroma vaniglia (inclusa vanillina, etil vanillina e lattosio)
Acido tartarico
Magnesio stearato

Rivestimento delle compresse

ABILIFY 10 mg compresse orodispersibili

Ossido di ferro rosso (E 172)

ABILIFY 15 mg compresse orodispersibili

Ossido di ferro giallo (E 172)

ABILIFY 30 mg compresse orodispersibili

Ossido di ferro rosso (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio divisibili per dose unitaria in scatole da 14 × 1, 28 × 1, 49 × 1 compresse.

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

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Paesi Bassi

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

ABILIFY 10 mg compresse orodispersibili

EU/1/04/276/024 (10 mg, 14 × 1 compresse orodispersibili)

EU/1/04/276/025 (10 mg, 28 × 1 compresse orodispersibili)

EU/1/04/276/026 (10 mg, 49 × 1 compresse orodispersibili)

ABILIFY 15 mg compresse orodispersibili

EU/1/04/276/027 (15 mg, 14 × 1 compresse orodispersibili)

EU/1/04/276/028 (15 mg, 28 × 1 compresse orodispersibili)
EU/1/04/276/029 (15 mg, 49 × 1 compresse orodispersibili)

ABILIFY 30 mg compresse orodispersibili

EU/1/04/276/030 (30 mg, 14 × 1 compresse orodispersibili)
EU/1/04/276/031 (30 mg, 28 × 1 compresse orodispersibili)
EU/1/04/276/032 (30 mg, 49 × 1 compresse orodispersibili)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 giugno 2004
Data del rinnovo più recente: 04 giugno 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ABILIFY 1 mg/mL soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione orale contiene 1 mg di aripiprazolo.

Eccipienti con effetti noti (per mL):

fruttosio 200 mg, saccarosio 400 mg, metil-paraidrossibenzoato (E 218) 1,8 mg, propil-paraidrossibenzoato (E 216) 0,2 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale

Liquido limpido, da incolore a lievemente giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

ABILIFY 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).

ABILIFY 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 ABILIFY è di 10 mg/die o 15 mg/die (cioè 10 mL o 15 mL di soluzione/die) con una dose di mantenimento di 15 mg/die somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti. ABILIFY è efficace ad un dosaggio compreso tra 10 mg/die e 30 mg/die (cioè tra 10 mL e 30 mL di soluzione/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 ABILIFY è di 15 mg (cioè 15 mL di soluzione /die) 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.

Popolazione pediatrica

Schizofrenia negli adolescenti a partire da 15 anni di età: la dose raccomandata per ABILIFY è di 10 mg/die somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti. Il trattamento deve essere iniziato con 2 mg (utilizzando ABILIFY 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 devono essere somministrati con aumenti di 5 mg senza superare la dose massima giornaliera di 30 mg (vedere paragrafo 5.1). ABILIFY è efficace a dosi da 10 mg/die a 30 mg/die. Non è stata dimostrata una maggior efficacia con dosi più elevate di una dose giornaliera di 10 mg, sebbene singoli pazienti possano trarre beneficio da una dose più alta. L'uso di ABILIFY 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 ABILIFY è di 10 mg/die somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti. Il trattamento deve essere iniziato con 2 mg (utilizzando ABILIFY 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. Non è stata dimostrata una maggiore efficacia con dosi più elevate di una dose giornaliera di 10 mg, e una dose giornaliera di 30 mg è associata ad una incidenza sostanzialmente maggiore di reazioni avverse significative, inclusi eventi correlati a sintomi extrapiramidali, sonnolenza, fatica e aumento di peso (vedere paragrafo 4.8). Dosi più elevate 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 ad aripiprazolo. Perciò, ABILIFY 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 di ABILIFY 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 associate alla sindrome di Tourette: la sicurezza e l'efficacia di ABILIFY 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 la posologia.

Popolazioni particolari

Insufficienza epatica

Non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. In pazienti con insufficienza 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 insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale

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

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di ABILIFY nel trattamento della schizofrenia o degli episodi maniacali nel

Disturbo Bipolare di Tipo I in pazienti di età pari e superiore a 65 anni 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 aripiprazolo non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i fumatori (vedere paragrafo 4.5).

Aggiustamenti posologici dovuti alle interazioni

Quando aripiprazolo viene somministrato contemporaneamente a forti inibitori del CYP3A4 o CYP2D6, il dosaggio di aripiprazolo deve essere ridotto. Quando l'inibitore del CYP3A4 o CYP2D6 viene eliminato dalla terapia di combinazione, il dosaggio di aripiprazolo deve essere aumentato (vedere paragrafo 4.5).

Quando aripiprazolo viene somministrato contemporaneamente a forti induttori del CYP3A4, il dosaggio di aripiprazolo deve essere aumentato. Quando l'induttore del CYP3A4 viene eliminato dalla terapia di combinazione, il dosaggio di aripiprazolo deve essere ridotto a quello raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Modo di somministrazione

ABILIFY è per uso orale.

Le compresse orodispersibili o la soluzione orale possono essere utilizzate in alternativa ad ABILIFY compresse per i pazienti che hanno difficoltà a deglutire ABILIFY 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 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 passaggio ad un trattamento antipsicotico, incluso il trattamento con aripiprazolo (vedere paragrafo 4.8). Una più stretta supervisione dei pazienti ad alto rischio deve accompagnare il trattamento antipsicotico.

Malattie 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), malattia 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. 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 il trattamento 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 disturbi extrapiramidali, devono essere considerati una riduzione del dosaggio e un attento monitoraggio clinico.

Sindrome neurolettica maligna (SNM)

La SNM è un complesso di sintomi potenzialmente fatali associato agli 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, mioglobulinuria (rabdomiolisi) e insufficienza renale acuta. Tuttavia, sono stati riportati, non necessariamente associati a SNM, elevati livelli di creatin fosfochinasi e rabdomiolisi. Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di SNM, o presenta febbre alta di origine sconosciuta, senza ulteriori manifestazioni cliniche di SNM, tutti gli antipsicotici, compreso l'aripiprazolo, devono essere interrotti.

Convulsioni

Negli studi clinici sono stati riportati casi non comuni di convulsioni durante il trattamento con aripiprazolo. Quindi, l'aripiprazolo 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 aripiprazolo in pazienti anziani con psicosi associata a malattia di Alzheimer (n = 938; età media: 82,4 anni; range: da 56 a 99 anni), controllati verso placebo, i pazienti trattati con aripiprazolo hanno riportato un aumentato rischio di morte in confronto a quelli che assumevano placebo. La percentuale delle morti nei pazienti trattati con aripiprazolo 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. infarto del miocardio, 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: da 78 a 88 anni). Complessivamente, in questi studi l'1,3% dei pazienti trattati con aripiprazolo 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 aripiprazolo si è evidenziata una significativa relazione dose-risposta per le reazioni avverse cerebrovascolari (vedere paragrafo 4.8).

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

Iperglicemia e diabete mellito

In pazienti trattati con antipsicotici atipici, incluso l'aripiprazolo, è stata riportata iperglicemia, in alcuni casi estrema e associata a chetoacidosi, oppure coma iperosmolare o morte. I fattori di rischio che possono predisporre i pazienti a gravi complicazioni includono obesità e storia familiare di diabete. Negli studi clinici con aripiprazolo, non sono state riportate differenze significative nei tassi d'incidenza di reazioni avverse correlate ad iperglicemia (incluso diabete) o in 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 aripiprazolo e con altri antipsicotici atipici per permettere una comparazione diretta. I pazienti trattati con qualsiasi antipsicotico, incluso l'aripiprazolo, devono essere osservati per la comparsa di segni e sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) e i pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per diabete mellito devono essere controllati regolarmente per un peggioramento del controllo glicemico (vedere paragrafo 4.8).

Ipersensibilità

Con aripiprazolo possono verificarsi reazioni di ipersensibilità caratterizzate da sintomi allergici (vedere paragrafo 4.8).

Aumento di peso

L'aumento di peso, dovuto a comorbidità, uso di antipsicotici noti per 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 aripiprazolo. Quando rilevato, solitamente si tratta di pazienti con fattori di rischio significativi quali storia di diabete, disturbi della tiroide o adenoma pituitario. Negli studi clinici, aripiprazolo non ha mostrato di indurre aumento di peso clinicamente rilevante negli adulti (vedere paragrafo 5.1). Negli studi clinici su pazienti adolescenti con mania bipolare, aripiprazolo 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 al trattamento con antipsicotici, incluso l'aripiprazolo. Aripiprazolo deve essere usato con cautela in pazienti a rischio di polmonite *ab ingestis*.

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

I pazienti possono manifestare un incremento degli impulsi, in particolare per il gioco d'azzardo, e l'incapacità di controllare tali impulsi durante l'assunzione di aripiprazolo. Tra gli altri impulsi riportati: incremento degli impulsi sessuali, compratore compulsivo, alimentazione incontrollata o compulsiva e altri comportamenti impulsivi e compulsivi. È importante che i prescrittori pongano ai pazienti o a chi li assiste, domande specifiche circa l'incremento o lo sviluppo di nuovi impulsi al gioco, impulsi sessuali, compratore compulsivo, alimentazione incontrollata o compulsiva o altri impulsi, durante l'assunzione di aripiprazolo. Si deve tenere presente che i sintomi 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 esitare in un danno al paziente e ad altri. Se un paziente sviluppa tali impulsi durante l'assunzione di aripiprazolo, prendere in considerazione la riduzione della dose o la sospensione del medicinale (vedere paragrafo 4.8).

Fruttosio

La soluzione orale contiene fruttosio. Il fruttosio può danneggiare i denti. Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.

Saccarosio

La soluzione orale contiene saccarosio. Il saccarosio può essere dannoso per i denti. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Paraidrossibenzoato

La soluzione orale contiene metil-paraidrossibenzoato e propil-paraidrossibenzoato. Può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Sodio

La soluzione orale contiene sodio. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Pazienti con comorbidità da Disturbo da Deficit dell'Attenzione e Iperattività (ADHD)

Nonostante l'elevata frequenza di comorbidità del 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 farmaci sono somministrati in concomitanza.

Cadute

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

A causa del suo antagonismo sui recettori α_1 -adrenergici, l'aripiprazolo può potenziare l'effetto di alcuni medicinali antipertensivi.

Dato l'effetto primario dell'aripiprazolo sul sistema nervoso centrale, si raccomanda cautela quando si somministra aripiprazolo 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 per causare prolungamento del tratto QT o squilibrio elettrolitico.

Potenziali effetti di altri medicinali su 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 diminuite rispettivamente del 32% e del 47%. Nell'eventualità di

somministrazione concomitante di aripiprazolo e chinidina, la dose di aripiprazolo deve essere diminuita di circa la metà rispetto alla dose prescritta. Ci si aspetta che altri forti inibitori del CYP2D6, come fluoxetina e paroxetina, abbiano effetti simili e per questo si dovranno applicare analoghe riduzioni della dose.

Ketoconazolo e altri inibitori del CYP3A4

In uno studio clinico in soggetti sani, un forte inibitore del CYP3A4 (ketoconazolo) ha aumentato l'AUC e la C_{max} di 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 del CYP2D6, l'uso concomitante di forti 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 forti 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, la dose di aripiprazolo deve essere diminuita di circa la metà rispetto alla dose prescritta. Ci si aspetta che altri forti inibitori del CYP3A4, come itraconazolo e gli inibitori della proteasi dell'HIV, abbiano effetti simili e per questo si devono applicare analoghe riduzioni della dose (vedere paragrafo 4.2). A seguito dell'interruzione della somministrazione dell'inibitore del CYP2D6 o CYP3A4, 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 del CYP2D6 (per es. escitalopram) sono usati contemporaneamente ad aripiprazolo, si possono prevedere modesti incrementi delle concentrazioni plasmatiche di aripiprazolo.

Carbamazepina e altri induttori del CYP3A4

A seguito di 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 di 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 il 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. La dose di aripiprazolo deve essere raddoppiata in caso di somministrazione concomitante con 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 *Hypericum perforatum*) abbia gli stessi effetti e, quindi, devono essere effettuati analoghi aumenti della dose. A seguito dell'interruzione dell'uso dei forti induttori del CYP3A4, il dosaggio di aripiprazolo deve essere ridotto alla dose raccomandata.

Valproato e litio

Quando litio o valproato sono stati somministrati contemporaneamente ad aripiprazolo non si sono avute variazioni clinicamente significative delle concentrazioni di aripiprazolo e, quindi, non è necessario un aggiustamento della dose quando valproato o litio sono somministrati assieme ad aripiprazolo.

Possibilità per l'aripiprazolo di influenzare altri medicinali

In studi clinici, dosi di aripiprazolo comprese tra 10 mg/die e 30 mg/die 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 un potenziale di alterazione del metabolismo *in vitro* mediato 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.

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 gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina/inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina e serotonina (SSRI/SNRI), o con altri medicinali che sono noti per aumentare le concentrazioni di aripiprazolo (vedere paragrafo 4.8).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono studi adeguati e validamente controllati con aripiprazolo in donne in gravidanza. Sono state riportate anomalie congenite; comunque, non può essere stabilita una relazione causale con aripiprazolo. Studi condotti sugli animali non possono escludere una potenziale tossicità sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3). Le pazienti devono essere informate della necessità di comunicare al medico se sono in gravidanza o se stanno pianificando una gravidanza durante il trattamento con aripiprazolo. Date le insufficienti informazioni sulla sicurezza nell'uomo e le preoccupazioni emerse 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, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria o disturbi dell'alimentazione. Di conseguenza, i neonati devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafo 4.8).

Allattamento

Aripiprazolo/metaboliti sono escreti 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 e di usare macchinari a causa dei possibili effetti sul sistema nervoso e sulla visione, come sedazione, sonnolenza, sincope, visione offuscata, diplopia (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 state acatisia e nausea, ciascuna delle quali si è manifestata in più del 3% dei pazienti trattati con aripiprazolo orale.

Tabella 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 ADR sono elencate in base alla 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 ogni classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Non è possibile determinare la frequenza delle reazioni avverse segnalate durante l'uso post-marketing poiché i dati derivano da segnalazioni spontanee. Di conseguenza, la frequenza di questi eventi avversi è indicata come "non nota".

	Comune	Non comune	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario			Reazione allergica (per es. reazione anafilattica, angioedema comprensivo di gonfiore della lingua, edema della lingua, edema della faccia, prurito allergico o orticaria)
Patologie endocrine		Iperprolattinemia Prolattina ematica diminuita	Coma diabetico iperosmolare Chetoacidosi diabetica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diabete mellito	Iperglicemia	Iponatremia Anoressia
Disturbi psichiatrici	Insonnia Ansia Irrequietezza	Depressione Ipersessualità	Tentato suicidio, idea suicida e suicidio riuscito (vedere paragrafo 4.4) Gioco d'azzardo patologico Disturbo del controllo degli impulsi Alimentazione incontrollata Acquisti compulsivi Poriomania Aggressione Agitazione Nervosismo
Patologie del sistema nervoso	Acatisia Disturbo extrapiramidale Tremore Cefalea Sedazione Sonnolenza Capogiro	Discinesia tardiva Distonia Sindrome delle gambe senza riposo	Sindrome neurolettica maligna Convulsione da grande male Sindrome da serotonina Disturbo del linguaggio
Patologie dell'occhio	Visione offuscata	Diplopia Fotofobia	Crisi oculogira
Patologie cardiache		Tachicardia	Morte improvvisa inspiegata Torsioni di punta Aritmia ventricolare Arresto cardiaco Bradocardia
Patologie vascolari		Ipotensione ortostatica	Tromboembolia venosa (includere embolia polmonare e trombosi venosa profonda) Iperensione Sincope

	Comune	Non comune	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Singhiozzo	Polmonite da aspirazione Laringospasmo Spasmo orofaringeo
Patologie gastrointestinali	Stipsi Dispepsia Nausea Ipersecrezione salivare Vomito		Pancreatite Disfagia Diarrea Fastidio addominale Fastidio allo stomaco
Patologie epatobiliari			Insufficienza epatica Epatite Ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea Reazione di fotosensibilità Alopecia Iperidrosi Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS, <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Rabdomiolisi Mialgia Rigidezza
Patologie renali e urinarie			Incontinenza urinaria Ritenzione di urina
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali			Sindrome da astinenza da sostanza d'abuso neonatale (vedere paragrafo 4.6)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza		Disturbo della termoregolazione (per es. ipotermia, piresia) Dolore toracico Edema periferico

	Comune	Non comune	Non nota
Esami diagnostici			Peso diminuito Guadagno ponderale Alanina amminotransferasi aumentata Aspartato amminotransferasi aumentata Gamma-glutamilttransferasi aumentata Fosfatasi alcalina aumentata QT prolungato Glucosio ematico aumentato Emoglobina glicosilata aumentata Fluttuazione del glucosio ematico Creatinfosfochinasi aumentata

Descrizione di reazioni avverse particolari

Adulti

Sintomi extrapiramidali (EPS, extrapyramidal symptoms)

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 (da 13 a 17 anni) con schizofrenia, la frequenza e il 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 rispetto al 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: peso diminuito, insulina ematica aumentata, aritmia e leucopenia sono stati riportati comunemente ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Nel gruppo di adolescenti con schizofrenia (da 13 a 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 (da 13 a 17 anni) schizofrenici con esposizione ad aripiprazolo compresa tra 5 mg e 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 (da 13 a 17 anni) e pazienti adolescenti bipolari trattati con aripiprazolo, l'incidenza di bassi livelli di prolattina sierica nelle femmine (< 3 ng/mL) e nei maschi (< 2 ng/mL) era del 37,0% e del 59,4% rispettivamente.

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 di 2,4 kg e 5,8 kg con aripiprazolo e di 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 (da 10 a 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.

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

Gioco d'azzardo patologico, ipersessualità, compratore compulsivo 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 riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing, è stato identificato un sovradosaggio acuto accidentale o intenzionale di aripiprazolo in monoterapia in pazienti adulti con dosi stimate segnalate fino a 1.260 mg senza alcun esito fatale. I segni e sintomi osservati, potenzialmente importanti dal punto di vista medico, hanno incluso letargia, aumento della pressione arteriosa, sonnolenza, tachicardia, nausea, vomito e diarrea. Inoltre, sono state riportate 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 un'adeguata pervietà delle vie respiratorie e 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 ogni sovradosaggio da aripiprazolo confermato o sospetto, è necessario proseguire con una stretta supervisione medica e un monitoraggio 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: psicolettici, 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 una attività di agonista parziale sui recettori dopaminergici D_2 e su quelli serotoninergici 5-HT_{1A} e un'azione antagonista sui recettori serotoninergici 5-HT_{2A}. Aripiprazolo ha mostrato proprietà antagoniste in modelli animali di iperattività dopaminergica e proprietà agoniste in modelli animali di ipoattività dopaminergica. *In vitro*, l'aripiprazolo mostra un'elevata affinità di legame per i recettori dopaminergici D_2 e D_3 , per quelli serotoninergici 5-HT_{1A} e

5-HT_{2A} e una moderata affinità per quelli dopaminergici D₄, per quelli serotonergici 5-HT_{2C} e 5-HT₇, quelli alfa1-adrenergici e quelli istaminergici H₁. 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 serotonergici può spiegare alcuni degli altri effetti clinici dell'aripiprazolo.

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

Efficacia e sicurezza clinica

Adulti

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, dei sintomi psicotici rispetto al placebo.

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%). I punteggi effettivi nelle scale di valutazione usate come end-point secondari, inclusi PANSS e la scala di valutazione della depressione Montgomery-Asberg (MADR5), hanno mostrato un miglioramento significativo rispetto all'alooperidolo.

In uno studio di 26 settimane controllato con placebo in pazienti adulti stabilizzati con schizofrenia cronica, aripiprazolo ha mostrato 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 almeno del 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 di studi clinici controllati verso placebo su soggetti adulti, aripiprazolo non ha mostrato di indurre alterazioni clinicamente rilevanti dei livelli di colesterolo totale, trigliceridi, lipoproteine ad alta densità (HDL) e lipoproteine a bassa densità (LDL).

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 e un mantenimento dell'efficacia paragonabile a litio o aloperidolo a 12 settimane. Inoltre, aripiprazolo ha riportato una percentuale di pazienti in remissione sintomatologica dalla mania paragonabile a litio o 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 non-responsivi al trattamento con litio o valproato, in monoterapia per 2 settimane a livelli serici terapeutici, l'associazione con aripiprazolo come terapia aggiuntiva ha determinato un'efficacia superiore nella riduzione dei sintomi maniacali rispetto a litio o valproato in monoterapia.

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 aripiprazolo durante una fase di stabilizzazione precedente la randomizzazione, aripiprazolo 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 nella 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 (scala di valutazione di Young per la mania [YMRS] e scala di valutazione per la depressione MADRS con punteggio totale ≤ 12) con aripiprazolo (da 10 mg/die a 30 mg/die) associato a litio o a valproato per 12 settimane consecutive, l'associazione con aripiprazolo si è dimostrata superiore al placebo con una diminuzione del rischio del 46% (hazard ratio 0,54) sulla prevenzione delle ricadute nel disturbo bipolare 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 aripiprazolo si è dimostrata superiore al placebo nella misura dell'outcome secondario basato sul punteggio della scala Clinical Global Impression – versione bipolare (CGI-BP), che valuta la severità della Malattia (SOI; Mania). In questo studio, i pazienti sono stati assegnati dagli sperimentatori al trattamento in aperto con litio o con valproato in monoterapia per determinare le parziali non-risposte. I pazienti sono stati stabilizzati per almeno 12 settimane consecutive con l'associazione di aripiprazolo e lo stesso stabilizzatore dell'umore. I pazienti stabilizzati sono stati poi randomizzati per continuare lo stesso stabilizzatore dell'umore con aripiprazolo in doppio cieco o placebo. Nella fase randomizzata sono stati valutati quattro sottogruppi con stabilizzatori dell'umore: aripiprazolo + litio; aripiprazolo + 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 aripiprazolo + litio e 18% con aripiprazolo + 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 (da 13 a 17 anni), che presentavano sintomi positivi o negativi, aripiprazolo è stato associato a miglioramenti più ampi, statisticamente significativi, dei sintomi psicotici rispetto al placebo. In una sub-analisi dei pazienti adolescenti con età compresa tra 15 e 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 da 13 a 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) era di 0,461 (intervallo di confidenza al 95%, da 0,242 a 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 e 17 anni. Tuttavia, la stima dell'HR per il gruppo più giovane (da 13 a 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, con l'intervallo di confidenza al 95% per l'HR nel sottogruppo più anziano (aripiprazolo, 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

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

Aripiprazolo è stato superiore al placebo nel modificare il punteggio YMRS 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.

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 pediatriche (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 (da 2 mg al giorno a 15 mg al giorno) e uno a dose fissa (5 mg al giorno, 10 mg al giorno o 15 mg al giorno)] e in uno studio in aperto della durata di 52 settimane. In questi studi, il dosaggio iniziale è 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 per un periodo compreso tra 13 e 26 settimane con aripiprazolo (da

2 mg al giorno a 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 associati 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 e 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) al basale. Aripiprazolo ha dimostrato un miglioramento nella variazione del TTS della YGTSS dal basale alla settimana 8 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 al basale. Il gruppo con aripiprazolo ha dimostrato un miglioramento di 14,97 nella variazione del TTS della YGTSS dal basale alla settimana 10, 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 ABILIFY in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della schizofrenia e del disturbo bipolare affettivo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'aripiprazolo è ben assorbito, con concentrazioni plasmatiche di picco raggiunte entro un periodo compreso tra 3 e 5 ore dopo la somministrazione. L'aripiprazolo va incontro ad un minimo metabolismo pre-sistemico. La biodisponibilità orale assoluta della formulazione in compresse è dell'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 della deidrogenazione e dell'idrossilazione di 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 ¹⁴C-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.

Soluzione orale

Aripiprazolo è ben assorbito quando somministrato oralmente in forma di soluzione. A dosi equivalenti, il picco delle concentrazioni plasmatiche di aripiprazolo (C_{max}) come soluzione è stato a volte più elevato, ma l'esposizione sistemica (AUC) era equivalente alle compresse. In uno studio di biodisponibilità relativa su soggetti sani, confrontando la farmacocinetica di 30 mg di aripiprazolo come soluzione orale e 30 mg di aripiprazolo come compresse, il rapporto dei valori medi geometrici della C_{max} è stato del 122% (n = 30). La farmacocinetica della dose singola di aripiprazolo è stata lineare e dose-proporzionale.

Popolazione pediatrica

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

Farmacocinetica in gruppi speciali di pazienti

Anziani

Non ci sono differenze nella farmacocinetica dell'aripiprazolo tra soggetti sani anziani e giovani adulti, né vi è 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 nella popolazione non ha mostrato alcuna evidenza di differenze correlate alla razza nella farmacocinetica di aripiprazolo.

Insufficienza renale

Le caratteristiche farmacocinetiche dell'aripiprazolo e del deidro-aripiprazolo sono risultate simili nei

pazienti con grave malattia renale, rispetto a soggetti giovani sani.

Insufficienza epatica

Uno studio a dose singola in soggetti con vari gradi di cirrosi epatica (Classi Child-Pugh A, B e C) non ha 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 loro capacità metabolica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, 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. Questi 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 mg/kg/die 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 conseguenza della precipitazione dei solfoconiugati degli idrossimetaboliti dell'aripiprazolo nella bile di scimmie, dopo dosi orali ripetute comprese tra 25 mg/kg/die 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/m²). 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, senza alcuna 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 stato considerato non genotossico. L'aripiprazolo non ha influenzato la fertilità negli studi di tossicità riproduttiva. 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, sono stati osservati segni di tossicità sullo sviluppo, compresi una ritardata ossificazione fetale dose-dipendente e possibili effetti teratogeni. 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

Edetato disodico
Fruttosio
Glicerina
Acido lattico
Metil-paraidrossibenzoato (E 218)
Glicole propilenico
Propil-paraidrossibenzoato (E 216)

Sodio idrossido
Saccarosio
Acqua depurata
Aroma d'arancia

6.2 Incompatibilità

La soluzione orale non deve essere diluita con altri liquidi o mescolata con il cibo prima della somministrazione.

6.3 Periodo di validità

3 anni
Dopo la prima apertura: 6 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in PET, contenenti ciascuno 50 mL, 150 mL o 480 mL di prodotto, con chiusura a prova di bambino in polipropilene.
Ogni confezione contiene un flacone e sia un misurino calibrato in polipropilene con un intervallo di graduazione di 2,5 mL, che un contagocce calibrato in polipropilene polietilene a bassa densità con un intervallo di graduazione di 0,5 mL.

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

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Paesi Bassi

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

EU/1/04/276/033 (1 mg/mL, flacone da 50 mL)
EU/1/04/276/034 (1 mg/mL, flacone da 150 mL)
EU/1/04/276/035 (1 mg/mL, flacone da 480 mL)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 giugno 2004
Data del rinnovo più recente: 04 giugno 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ABILIFY 7,5 mg/mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL contiene 7,5 mg di aripiprazolo. Ogni flaconcino contiene 9,75 mg di aripiprazolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione acquosa limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ABILIFY soluzione iniettabile è indicato per il controllo rapido dell'agitazione e dei disturbi del comportamento in pazienti adulti con schizofrenia o con episodi maniacali del Disturbo Bipolare di Tipo I, quando la terapia orale non è appropriata.

Il trattamento con ABILIFY soluzione iniettabile deve essere interrotto non appena le condizioni cliniche lo consentono e si deve iniziare la terapia con aripiprazolo orale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose iniziale raccomandata per ABILIFY soluzione iniettabile è di 9,75 mg (1,3 mL), somministrata come un'unica iniezione intramuscolare. Il range di dose efficace di ABILIFY soluzione iniettabile è tra 5,25 mg e 15 mg in una unica iniezione. Può essere somministrata una dose più bassa di 5,25 mg (0,7 mL), sulla base dello stato clinico individuale, che deve considerare anche i prodotti medicinali già somministrati sia per il mantenimento, sia per il trattamento in acuto (vedere paragrafo 4.5).

Una seconda iniezione può essere fatta 2 ore dopo la prima, sulla base dello stato clinico individuale e non devono essere fatte più di 3 iniezioni in tutto l'arco delle 24 ore.

La dose massima giornaliera di aripiprazolo è 30 mg (comprese tutte le formulazioni di ABILIFY).

Se è indicato il proseguimento del trattamento con aripiprazolo orale, vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ABILIFY compresse, ABILIFY compresse orodispersibili o ABILIFY soluzione orale.

Popolazioni particolari

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ABILIFY soluzione iniettabile in bambini e adolescenti di età compresa tra 0 e 17 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Insufficienza epatica

Non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. In pazienti con insufficienza 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 insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale

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

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di ABILIFY nel trattamento della schizofrenia o degli episodi maniacali nel Disturbo Bipolare di Tipo I in pazienti di età pari e superiore a 65 anni 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 aripiprazolo non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i fumatori (vedere paragrafo 4.5).

Aggiustamenti posologici dovuti alle interazioni

Quando aripiprazolo viene somministrato contemporaneamente a forti inibitori del CYP3A4 o CYP2D6, il dosaggio di aripiprazolo deve essere ridotto. Quando l'inibitore del CYP3A4 o CYP2D6 viene eliminato dalla terapia di combinazione, il dosaggio di aripiprazolo deve essere aumentato (vedere paragrafo 4.5).

Quando aripiprazolo viene somministrato contemporaneamente a forti induttori del CYP3A4, il dosaggio di aripiprazolo deve essere aumentato. Quando l'induttore del CYP3A4 viene eliminato dalla terapia di combinazione, il dosaggio di aripiprazolo deve essere ridotto a quello raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Modo di somministrazione

ABILIFY soluzione iniettabile è per uso intramuscolare.

Per migliorare l'assorbimento e minimizzare la variabilità, si raccomanda di iniettare il farmaco nel deltoide o in profondità nel grande gluteo, evitando le zone adipose.

ABILIFY soluzione iniettabile non deve essere somministrato per via endovenosa o sottocutanea.

È pronto all'uso e destinato esclusivamente all'uso a breve termine (vedere paragrafo 5.1).

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

L'efficacia di ABILIFY soluzione iniettabile in pazienti con agitazione e disturbi del comportamento non è stata stabilita in condizioni diverse dalla schizofrenia ed episodi maniacali del Disturbo Bipolare di Tipo I.

La somministrazione simultanea di antipsicotici iniettabili e benzodiazepine parenterali può essere associata ad eccessiva sedazione e a depressione cardiorespiratoria. Se si ritiene necessaria una terapia parenterale con benzodiazepine, in aggiunta ad aripiprazolo soluzione iniettabile, i pazienti devono

essere monitorati per eccessiva sedazione e per ipotensione ortostatica (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti in terapia con ABILIFY soluzione iniettabile devono essere tenuti in osservazione per ipotensione ortostatica. Devono essere monitorati regolarmente la pressione arteriosa, le pulsazioni, la frequenza respiratoria ed il livello di coscienza.

La sicurezza e l'efficacia di ABILIFY soluzione iniettabile non sono state valutate in pazienti con intossicazione da alcol o da prodotti medicinali (prodotti medicinali prescritti o illegali).

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 passaggio ad un trattamento antipsicotico, incluso il trattamento con aripiprazolo (vedere paragrafo 4.8). Una più stretta supervisione dei pazienti ad alto rischio deve accompagnare il trattamento antipsicotico.

Malattie 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), malattia 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 (vedere paragrafo 4.8).

Prolungamento dell'intervallo QT

Negli studi clinici sul trattamento con aripiprazolo orale, l'incidenza del prolungamento del tratto QT è stata paragonabile al placebo. 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 il trattamento 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 disturbi extrapiramidali, devono essere considerati una riduzione del dosaggio e un attento monitoraggio clinico.

Sindrome neurolettica maligna (SNM)

La SNM è un complesso di sintomi potenzialmente fatali associato agli 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, mioglobulinuria (rabbdomiolisi) e insufficienza renale acuta. Tuttavia, sono stati riportati, non necessariamente associati a SNM, elevati livelli di creatin fosfochinasi e rabbdomiolisi. Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di SNM, o presenta febbre alta di origine sconosciuta, senza ulteriori manifestazioni cliniche di SNM, tutti gli 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 in pazienti anziani con psicosi associata a malattia di Alzheimer (n = 938; età media: 82,4 anni; range: da 56 a 99 anni), controllati verso placebo, 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. infarto del miocardio, 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: da 78 a 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).

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

Iperglicemia e diabete mellito

In pazienti trattati con antipsicotici atipici, incluso l'aripirazolo, è stata riportata iperglicemia, in alcuni casi estrema e associata a chetoacidosi, oppure coma iperosmolare o morte. I 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 nei tassi d'incidenza di reazioni avverse correlate ad iperglicemia (incluso diabete) o in 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 antipsicotici atipici per permettere una comparazione diretta. I pazienti trattati con qualsiasi antipsicotico, incluso l'aripirazolo, devono essere osservati per la comparsa di segni e sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) e i pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per diabete mellito devono essere controllati regolarmente per un peggioramento del controllo glicemico (vedere paragrafo 4.8).

Ipersensibilità

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

Aumento di peso

L'aumento di peso, dovuto a comorbidità, uso di antipsicotici noti per 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 aripiprazolo orale. Quando rilevato, solitamente si tratta di pazienti con fattori di rischio significativi quali storia di diabete, disturbi della tiroide o adenoma pituitario. Negli studi clinici, aripiprazolo non ha mostrato di indurre aumento di peso clinicamente rilevante negli adulti (vedere paragrafo 5.1). Negli studi clinici su pazienti adolescenti con mania bipolare, aripiprazolo 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 al trattamento con antipsicotici, incluso l'aripiprazolo. Aripiprazolo deve essere usato con cautela in pazienti a rischio di polmonite *ab ingestis*.

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

I pazienti possono manifestare un incremento degli impulsi, in particolare per il gioco d'azzardo, e l'incapacità di controllare tali impulsi durante l'assunzione di aripiprazolo. Tra gli altri impulsi riportati: incremento degli impulsi sessuali, compratore compulsivo, alimentazione incontrollata o compulsiva e altri comportamenti impulsivi e compulsivi. È importante che i prescrittori pongano ai pazienti o a chi li assiste, domande specifiche circa l'incremento o lo sviluppo di nuovi impulsi al gioco, impulsi sessuali, compratore compulsivo, alimentazione incontrollata o compulsiva o altri impulsi, durante l'assunzione di aripiprazolo. Si deve tenere presente che i sintomi 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 esitare in un danno al paziente e ad altri. Se un paziente sviluppa tali impulsi durante l'assunzione di aripiprazolo, prendere in considerazione la riduzione della dose o la sospensione del medicinale (vedere paragrafo 4.8).

Sodio

ABILIFY soluzione iniettabile contiene sodio. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Pazienti con comorbidità da Disturbo da Deficit dell'Attenzione e Iperattività (ADHD)

Nonostante l'elevata frequenza di comorbidità del 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 farmaci sono somministrati in concomitanza.

Cadute

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con ABILIFY soluzione iniettabile. Le informazioni qui riportate provengono dagli studi con aripiprazolo orale.

A causa del suo antagonismo sui recettori α_1 -adrenergici, l'aripiprazolo può potenziare l'effetto di alcuni medicinali antipertensivi.

Dato l'effetto primario dell'aripirazolo sul sistema nervoso centrale, si raccomanda cautela quando si somministra aripirazolo 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 aripirazolo contemporaneamente a medicinali noti per causare prolungamento del tratto QT o squilibrio elettrolitico.

Potenziali effetti di altri medicinali su ABILIFY soluzione iniettabile

La somministrazione di lorazepam soluzione iniettabile non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di ABILIFY soluzione iniettabile, quando co-somministrati. Comunque, in uno studio con aripirazolo per dose singola intramuscolare (dose di 15 mg) su soggetti sani, somministrato simultaneamente con lorazepam intramuscolare (dose di 2 mg), l'intensità della sedazione è stata maggiore con la combinazione, in confronto a quella osservata con aripirazolo da solo.

L'H₂ antagonista famotidina, un bloccante dell'acidità gastrica, riduce il tasso di assorbimento dell'aripirazolo, ma si ritiene che tale effetto non sia clinicamente rilevante. L'aripirazolo 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 con aripirazolo orale in soggetti sani, un forte inibitore del CYP2D6 (chinidina) ha aumentato l'AUC dell'aripirazolo del 107%, mentre la C_{max} è rimasta invariata. L'AUC e la C_{max} del deidro-aripirazolo, il metabolita attivo, sono diminuite rispettivamente del 32% e del 47%. Nell'eventualità di somministrazione concomitante di aripirazolo e chinidina, la dose di aripirazolo deve essere diminuita di circa la metà rispetto alla dose prescritta. Ci si aspetta che altri forti inibitori del CYP2D6, come fluoxetina e paroxetina, abbiano effetti simili e per questo si dovranno applicare analoghe riduzioni della dose.

Ketoconazolo e altri inibitori del CYP3A4

In uno studio clinico con aripirazolo orale in soggetti sani, un forte inibitore del CYP3A4 (ketoconazolo) ha aumentato l'AUC e la C_{max} di aripirazolo rispettivamente del 63% e del 37%. L'AUC e la C_{max} del deidro-aripirazolo sono aumentate rispettivamente del 77% e del 43%. Nei metabolizzatori lenti del CYP2D6, l'uso concomitante di forti inibitori del CYP3A4 può causare maggiori concentrazioni plasmatiche di aripirazolo rispetto a quelle dei metabolizzatori veloci del CYP2D6. Quando si prende in considerazione la somministrazione concomitante di ketoconazolo o di altri forti inibitori di CYP3A4 con aripirazolo, i potenziali benefici per il paziente devono superare i rischi potenziali. Nell'eventualità di somministrazione concomitante di ketoconazolo e aripirazolo, la dose di aripirazolo deve essere diminuita di circa la metà rispetto alla dose prescritta. Ci si aspetta che altri forti inibitori del CYP3A4, come itraconazolo e gli inibitori della proteasi dell'HIV, abbiano effetti simili e per questo si devono applicare analoghe riduzioni della dose (vedere paragrafo 4.2). A seguito dell'interruzione della somministrazione dell'inibitore del CYP2D6 o CYP3A4, il dosaggio di aripirazolo deve essere aumentato fino a raggiungere il livello precedente l'inizio della terapia di combinazione. Quando deboli inibitori del CYP3A4 (per es. diltiazem) o del CYP2D6 (per es. escitalopram) sono usati contemporaneamente ad aripirazolo, si possono prevedere modesti incrementi delle concentrazioni plasmatiche di aripirazolo.

Carbamazepina e altri induttori del CYP3A4

A seguito di somministrazione concomitante di carbamazepina, un forte induttore del CYP3A4, e di aripirazolo orale in pazienti con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo, le medie geometriche della C_{max} e dell'AUC di aripirazolo sono risultate rispettivamente più basse del 68% e del 73%, rispetto a quando l'aripirazolo (30 mg) è stato somministrato da solo. Analogamente, per quanto riguarda il deidro-aripirazolo, 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 aripirazolo da solo. La dose di aripirazolo deve essere raddoppiata in caso di somministrazione concomitante con carbamazepina. Ci si può aspettare che la

somministrazione concomitante di aripiprazolo e altri induttori del CYP3A4 (come rifampicina, rifabutin, fenitoina, fenobarbital, primidone, efavirenz, nevirapina ed *Hypericum perforatum*) abbia gli stessi effetti e, quindi, devono essere effettuati analoghi aumenti della dose. A seguito dell'interruzione dell'uso dei forti induttori del CYP3A4, il dosaggio di aripiprazolo deve essere ridotto alla dose raccomandata.

Valproato e litio

Quando litio o valproato sono stati somministrati contemporaneamente ad aripiprazolo non si sono avute variazioni clinicamente significative delle concentrazioni di aripiprazolo e, quindi, non è necessario un aggiustamento della dose quando valproato o litio sono somministrati assieme ad aripiprazolo.

Possibilità per l'aripiprazolo di influenzare altri medicinali

La somministrazione di ABILIFY soluzione iniettabile non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di lorazepam soluzione iniettabile quando co-somministrati. Tuttavia, in uno studio con aripiprazolo per dose singola intramuscolare (dose di 15 mg) su soggetti sani, somministrato simultaneamente con lorazepam intramuscolare (dose di 2 mg), l'ipotensione ortostatica è stata maggiore con la combinazione in confronto a quella osservata con lorazepam da solo.

In studi clinici, dosi orali di aripiprazolo comprese tra 10 mg/die e 30 mg/die non hanno avuto 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 un potenziale di alterazione del metabolismo *in vitro* mediato 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.

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 gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina/inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina e serotonina (SSRI/SNRI), o con altri medicinali che sono noti per aumentare le concentrazioni di aripiprazolo (vedere paragrafo 4.8).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono studi adeguati e validamente controllati con aripiprazolo in donne in gravidanza. Sono state riportate anomalie congenite; comunque, non può essere stabilita una relazione causale con aripiprazolo. Studi condotti sugli animali non possono escludere una potenziale tossicità sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3). Le pazienti devono essere informate della necessità di comunicare al medico se sono in gravidanza o se stanno pianificando una gravidanza durante il trattamento con aripiprazolo. Date le insufficienti informazioni sulla sicurezza nell'uomo e le preoccupazioni emerse 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, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria o disturbi dell'alimentazione. Di conseguenza, i neonati devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafo 4.8).

Allattamento

Aripiprazolo/metaboliti sono escreti 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 e di usare macchinari a causa dei possibili effetti sul sistema nervoso e sulla visione, come sedazione, sonnolenza, sinfope, visione offuscata, dipopia (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 state nausea, capogiro e sonnolenza, ciascuna delle quali si è manifestata in più del 3% dei pazienti trattati con aripiprazolo soluzione iniettabile.

Tabella 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 ADR sono elencate in base alla 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 ogni classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Non è possibile determinare la frequenza delle reazioni avverse segnalate durante l'uso post-marketing poiché i dati derivano da segnalazioni spontanee. Di conseguenza, la frequenza di questi eventi avversi è indicata come "non nota".

	Comune	Non comune	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario			Reazione allergica (per es. reazione anafilattica, angioedema comprensivo di gonfiore della lingua, edema della lingua, edema della faccia, prurito allergico o orticaria)
Patologie endocrine		Iperprolattinemia Prolattina ematica diminuita	Coma diabetico iperosmolare Chetoacidosi diabetica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diabete mellito	Iperglicemia	Iponatremia Anoressia

	Comune	Non comune	Non nota
Disturbi psichiatrici	Insonnia Ansia Irrequietezza	Depressione Ipersessualità	Tentato suicidio, idea suicida e suicidio riuscito (vedere paragrafo 4.4) Gioco d'azzardo patologico Disturbo del controllo degli impulsi Alimentazione incontrollata Acquisti compulsivi Poriomania Aggressione Agitazione Nervosismo
Patologie del sistema nervoso	Acatisia Disturbo extrapiramidale Tremore Cefalea Sedazione Sonnolenza Capogiro	Discinesia tardiva Distonia Sindrome delle gambe senza riposo	Sindrome neurolettica maligna Convulsione da grande male Sindrome da serotonina Disturbo del linguaggio
Patologie dell'occhio	Visione offuscata	Diplopia Fotofobia	Crisi oculogira
Patologie cardiache		Tachicardia	Morte improvvisa inspiegata Torsioni di punta Aritmia ventricolare Arresto cardiaco Bradycardia
Patologie vascolari		Ipotensione ortostatica	Tromboembolia venosa (incluse embolia polmonare e trombosi venosa profonda) Ipertensione Sincope
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Singhiozzo	Polmonite da aspirazione Laringospasmo Spasmo orofaringeo
Patologie gastrointestinali	Stipsi Dispepsia Nausea Ipersекреzione salivare Vomito	Bocca secca	Pancreatite Disfagia Diarrea Fastidio addominale Fastidio allo stomaco
Patologie epatobiliari			Insufficienza epatica Epatite Ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea Reazione di fotosensibilità Alopecia Iperidrosi Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS, <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>)

	Comune	Non comune	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Rabdomiolisi Mialgia Rigidezza
Patologie renali e urinarie			Incontinenza urinaria Ritenzione di urina
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali			Sindrome da astinenza da sostanza d'abuso neonatale (vedere paragrafo 4.6)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza		Disturbo della termoregolazione (per es. ipotermia, piresia) Dolore toracico Edema periferico
Esami diagnostici		Pressione sanguigna diastolica aumentata	Peso diminuito Guadagno ponderale Alanina aminotransferasi aumentata Aspartato aminotransferasi aumentata Gamma-glutamilttransferasi aumentata Fosfatasi alcalina aumentata QT prolungato Glucosio ematico aumentato Emoglobina glicosilata aumentata Fluttuazione del glucosio ematico Creatinfosfochinasi aumentata

Descrizione di reazioni avverse particolari

Sintomi extrapiramidali (EPS, extrapyramidal symptoms)

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.

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

Gioco d'azzardo patologico, ipersessualità, compratore compulsivo 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 riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici su ABILIFY soluzione iniettabile non sono stati segnalati casi di sovradosaggio associati a reazioni avverse. Si deve prestare attenzione per evitare l'iniezione accidentale di questo medicinale in un vaso sanguigno. Dopo ogni sovradosaggio accidentale/somministrazione endovenosa non intenzionale, confermati o sospetti, è necessario tenere sotto stretta osservazione il paziente e, nel caso si sviluppino segni o sintomi che potrebbero essere clinicamente gravi, si deve effettuare un controllo costante, che deve includere il monitoraggio elettrocardiografico continuo. Supervisione medica e monitoraggio devono continuare fino alla guarigione del paziente.

Segni e sintomi

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing, è stato identificato un sovradosaggio acuto accidentale o intenzionale di aripiprazolo in monoterapia in pazienti adulti con dosi stimate segnalate fino a 1.260 mg senza alcun esito fatale. I segni e sintomi osservati, potenzialmente importanti dal punto di vista medico, hanno incluso letargia, aumento della pressione arteriosa, sonnolenza, tachicardia, nausea, vomito e diarrea. Inoltre, sono state riportate 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 un'adeguata pervietà delle vie respiratorie e 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 ogni sovradosaggio da aripiprazolo confermato o sospetto, è necessario proseguire con una stretta supervisione medica e un monitoraggio 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: psicolettici, 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 una attività di agonista parziale sui recettori dopaminergici D_2 e su quelli serotoninergici $5-HT_{1A}$ e un'azione antagonista sui recettori serotoninergici $5-HT_{2A}$. Aripiprazolo ha mostrato proprietà antagoniste in modelli animali di iperattività dopaminergica e proprietà agoniste in modelli animali di ipoattività dopaminergica. *In vitro*, l'aripiprazolo mostra un'elevata affinità di legame per i recettori dopaminergici D_2 e D_3 , per quelli serotoninergici $5-HT_{1A}$ e $5-HT_{2A}$ e una moderata affinità per quelli dopaminergici D_4 , per quelli serotoninergici $5-HT_{2C}$ e $5-HT_7$, quelli alfa1-adrenergici e quelli istaminergici H_1 . 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 mg e 30 mg somministrati una volta al giorno a soggetti sani per 2 settimane hanno prodotto una riduzione dose-dipendente del legame del ^{11}C -raclopride, un ligando per i recettori D_2/D_3 , al caudato e al putamen, rilevato mediante tomografia a emissione di positroni.

Efficacia e sicurezza clinica

Agitazione nella schizofrenia e nel Disturbo Bipolare di Tipo I con ABILIFY soluzione iniettabile
In 2 studi clinici, a breve termine (24 ore), controllati verso placebo, che hanno coinvolto 554 pazienti adulti schizofrenici con agitazione e disturbi del comportamento, ABILIFY soluzione iniettabile è stato associato a miglioramenti maggiori e statisticamente significativi dei sintomi relativi ad agitazione/sintomi comportamentali rispetto al placebo ed è stato simile all'alooperidolo.

In uno studio a breve termine (24-ore) controllato con placebo, che ha coinvolto 291 pazienti con disturbo bipolare, che presentavano agitazione e disturbi del comportamento, ABILIFY soluzione iniettabile è stato associato a miglioramenti maggiori e statisticamente significativi dei sintomi comportamentali e dell'agitazione rispetto al placebo ed è stato simile al controllo attivo con

lorazepam. Il miglioramento medio dei punteggi PANSS Excitement Component, osservato dal basale all'end-point primario dopo 2-ore, è stato di 5,8 con placebo, 9,6 con lorazepam, e 8,7 con ABILIFY soluzione iniettabile. In un'analisi in una sottopopolazione di pazienti con episodi misti o con agitazione grave è stata osservata un'efficacia simile a quella osservata nella popolazione generale ma non è stato possibile rilevare una significatività statistica a causa della ridotta numerosità del campione.

Schizofrenia con aripiprazolo orale

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 orale è stato associato a miglioramenti più ampi, statisticamente significativi, dei sintomi psicotici rispetto al placebo.

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 orale 77% e aloperidolo 73 %). L'indice totale di completamento dello studio è stato significativamente più alto per i pazienti in trattamento con aripiprazolo orale (43%) che per quelli in trattamento con aloperidolo orale (30%). I punteggi effettivi nelle scale di valutazione usate come end-point secondari, inclusi PANSS e la scala di valutazione della depressione Montgomery-Asberg (MADRS), hanno mostrato un miglioramento significativo rispetto all'alooperidolo.

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

Aumento di peso

Negli studi clinici l'aripiprazolo orale 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 almeno del 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 orale (n = 18, o 13% dei pazienti valutabili), in confronto ai pazienti trattati con olanzapina orale (n = 45, o 33% dei pazienti valutabili).

Parametri lipidici

In una analisi combinata di studi clinici controllati verso placebo su soggetti adulti, aripiprazolo non ha mostrato di indurre alterazioni clinicamente rilevanti dei livelli di colesterolo totale, trigliceridi, lipoproteine ad alta densità (HDL) e lipoproteine a bassa densità (LDL).

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 con aripiprazolo orale

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 e un mantenimento dell'efficacia paragonabile a litio o aloperidolo a 12 settimane. Inoltre, aripiprazolo ha riportato una percentuale di pazienti in remissione sintomatologica dalla mania paragonabile a litio o 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 non-responsivi al trattamento con litio o valproato, in monoterapia per 2 settimane a livelli serici terapeutici, l'associazione con aripiprazolo come terapia aggiuntiva ha determinato un'efficacia superiore nella riduzione dei sintomi maniacali rispetto a litio o valproato in monoterapia.

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 aripiprazolo durante una fase di stabilizzazione precedente la randomizzazione, aripiprazolo ha dimostrato superiorità rispetto al placebo nel prevenire la ricaduta nella fase maniacale, ma non ha dimostrato di essere superiore al placebo nel prevenire la ricaduta nella 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 (scala di valutazione di Young per la mania [YMRS] e scala di valutazione per la depressione MADRS con punteggio totale ≤ 12) con aripiprazolo (da 10 mg/die a 30 mg/die) associato a litio o a valproato per 12 settimane consecutive, l'associazione con aripiprazolo si è dimostrata superiore al placebo con una diminuzione del rischio del 46% (hazard ratio 0,54) sulla prevenzione delle ricadute nel disturbo bipolare 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 aripiprazolo si è dimostrata superiore al placebo nella misura dell'outcome secondario basato sul punteggio della scala Clinical Global Impression – versione bipolare (CGI-BP), che valuta la severità della Malattia (SOI; Mania). In questo studio, i pazienti sono stati assegnati dagli sperimentatori al trattamento in aperto con litio o con valproato in monoterapia per determinare le parziali non-risposte. I pazienti sono stati stabilizzati per almeno 12 settimane consecutive con l'associazione di aripiprazolo e lo stesso stabilizzatore dell'umore. I pazienti stabilizzati sono stati poi randomizzati per continuare lo stesso stabilizzatore dell'umore con aripiprazolo in doppio cieco o placebo. Nella fase randomizzata sono stati valutati quattro sottogruppi con stabilizzatori dell'umore: aripiprazolo + litio; aripiprazolo + 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 aripiprazolo + litio e 18% con aripiprazolo + valproato, rispetto a 45% con placebo + litio e 19% con placebo + valproato.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'aripiprazolo somministrato per via intramuscolare in dose singola a soggetti sani è ben assorbito e ha una biodisponibilità assoluta del 100%. L'AUC di aripiprazolo nelle prime 2 ore dopo somministrazione intramuscolare è stata del 90% superiore all'AUC della stessa dose somministrata in compresse; l'esposizione sistemica tra le 2 formulazioni è stata generalmente simile. In 2 studi su soggetti sani, i tempi medi dei picchi delle concentrazioni plasmatiche dopo la somministrazione sono

stati 1 e 3 ore.

Distribuzione

Sulla base dei risultati delle sperimentazioni con aripiprazolo somministrato per via orale, 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 della deidrogenazione e dell'idrossilazione di 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 ¹⁴C-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

Anziani

Non ci sono differenze nella farmacocinetica dell'aripiprazolo tra soggetti sani anziani e giovani adulti, né vi è 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 nella popolazione di aripiprazolo orale non ha mostrato alcuna evidenza di effetti clinicamente rilevanti del fumo sulla farmacocinetica di aripiprazolo.

Razza

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

Insufficienza renale

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

Insufficienza epatica

Uno studio a dose singola in soggetti con vari gradi di cirrosi epatica (Classi Child-Pugh A, B e C) non ha 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 loro capacità metabolica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione di aripiprazolo soluzione iniettabile è stata ben tollerata e non ha prodotto tossicità diretta sull'organo bersaglio in ratti o scimmie dopo dosi ripetute a esposizioni sistemiche (AUC) da 15 a 5 volte rispettivamente l'esposizione umana alla dose massima raccomandata nell'uomo di 30 mg per via intramuscolare. In studi per via endovenosa sulla tossicità riproduttiva, non sono stati osservati nuovi problemi sulla sicurezza riguardanti l'esposizione materna fino a 15 volte (ratti) e 29 volte (coniglio) l'esposizione umana a 30 mg.

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali con aripiprazolo orale di sicurezza farmacologica, 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. Questi 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 mg/kg/die 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 conseguenza della precipitazione dei solfoconiugati degli idrossimetaboliti dell'aripiprazolo nella bile di scimmie, dopo dosi orali ripetute comprese tra 25 mg/kg/die 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/m²). 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, senza alcuna 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 stato considerato non genotossico. L'aripiprazolo non ha influenzato la fertilità negli studi di tossicità riproduttiva. 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, sono stati osservati segni di tossicità sullo sviluppo, compresi una ritardata ossificazione fetale dose-dipendente e possibili effetti teratogeni. 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

Sulfobutiletere β -ciclodestrina (SBECD)
Acido tartarico
Sodio idrossido

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

Dopo l'apertura: usare il prodotto immediatamente

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni scatola contiene un flaconcino in vetro di tipo I per uso singolo con tappo in gomma butilica e sigillo in alluminio a strappo.

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

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Paesi Bassi

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

EU/1/04/276/036

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 giugno 2004

Data del rinnovo più recente: 04 giugno 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Elaiapharm
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,
06560 Valbonne
Francia

Zambon S.p.A.
Via della Chimica, 9
I-36100 Vicenza(VI)
Italia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).