

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Abilify Maintena 300 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato
Abilify Maintena 400 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato
Abilify Maintena 300 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato in siringa
preriempta
Abilify Maintena 400 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato in siringa
preriempta

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Abilify Maintena 300 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Ogni flaconcino contiene 300 mg di aripiprazolo.

Abilify Maintena 400 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Ogni flaconcino contiene 400 mg di aripiprazolo.

Abilify Maintena 300 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato in siringa
preriempta

Ogni siringa preriempta contiene 300 mg di aripiprazolo.

Abilify Maintena 400 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato in siringa
preriempta

Ogni siringa preriempta contiene 400 mg di aripiprazolo.

Dopo la ricostituzione, ogni mL di sospensione contiene 200 mg di aripiprazolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Polvere: colore da bianco a biancastro

Solvente: soluzione limpida

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Abilify Maintena è indicato per il trattamento di mantenimento della schizofrenia nei pazienti adulti stabilizzati con aripiprazolo orale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per i pazienti che non hanno mai assunto aripiprazolo, la tollerabilità con aripiprazolo orale deve essere accertata prima di iniziare il trattamento con Abilify Maintena.

Non è richiesta la titolazione della dose per Abilify Maintena.

La dose iniziale può essere somministrata seguendo uno dei due seguenti regimi:

- **Avvio con una iniezione:** il giorno di inizio, somministrare una iniezione da 400 mg di Abilify Maintena e proseguire il trattamento con 10-20 mg di aripiprazolo orale al giorno per 14 giorni consecutivi al fine di mantenere le concentrazioni terapeutiche di aripiprazolo durante l'inizio della terapia.
- **Avvio con due iniezioni:** il giorno di inizio, somministrare due iniezioni separate da 400 mg di Abilify Maintena in sedi di iniezione distinte (vedere Modo di somministrazione), insieme a una dose da 20 mg di aripiprazolo orale.

Dopo l'iniezione iniziale, la dose raccomandata di mantenimento di Abilify Maintena è pari a 400 mg. Abilify Maintena deve essere somministrato una volta al mese come singola iniezione (non prima di 26 giorni dalla precedente iniezione). Se con la dose da 400 mg si verificano reazioni avverse, si deve considerare la riduzione della dose a 300 mg una volta al mese.

Dosi saltate

Dosi saltate	
Tempistica della dose saltata	Azione
Se si salta la 2^a o la 3^a dose e dall'ultima iniezione sono passate:	
> 4 settimane e < 5 settimane	Si deve somministrare l'iniezione appena possibile, quindi si deve riprendere il programma di iniezioni mensili.
> 5 settimane	Si deve riprendere l'uso concomitante di aripiprazolo orale per 14 giorni insieme alla somministrazione dell'iniezione o delle due iniezioni separate somministrate contemporaneamente, oltre a una singola dose da 20 mg di aripiprazolo orale. Quindi si deve ripristinare il programma di iniezioni mensili.
Se si salta la 4^a dose o quelle successive (vale a dire, dopo il raggiungimento dello stato stazionario) e dall'ultima iniezione sono passate:	
> 4 settimane e < 6 settimane	Si deve somministrare l'iniezione appena possibile, quindi si deve riprendere il programma di iniezioni mensili.
> 6 settimane	Si deve riprendere l'uso concomitante di aripiprazolo orale per 14 giorni insieme alla somministrazione dell'iniezione o delle due iniezioni separate somministrate contemporaneamente, oltre a una singola dose da 20 mg di aripiprazolo orale. Quindi si deve ripristinare il programma di iniezioni mensili.

Popolazioni particolari

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di Abilify Maintena nel trattamento della schizofrenia in pazienti di età pari o superiore a 65 anni non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Nei pazienti con compromissione epatica grave, i dati disponibili non sono sufficienti a formulare delle raccomandazioni. In questi pazienti la somministrazione della dose deve essere gestita con cautela. È da preferirsi la formulazione orale (vedere paragrafo 5.2).

Metabolizzatori lenti del CYP2D6 noti

Nei pazienti noti per essere metabolizzatori lenti del CYP2D6:

- Avvio con una iniezione: la dose iniziale deve essere di 300 mg di Abilify Maintena; proseguire il trattamento con la dose giornaliera prescritta di aripiprazolo orale per 14 giorni consecutivi.
- Avvio con due iniezioni: la dose iniziale deve essere di 2 iniezioni separate da 300 mg di Abilify Maintena (vedere Modo di somministrazione), oltre a una singola somministrazione della dose di aripiprazolo orale prescritta in precedenza.

Nei pazienti noti per essere metabolizzatori lenti del CYP2D6 e che fanno uso concomitante di un forte inibitore del CYP3A4:

- Avvio con una iniezione: la dose iniziale deve essere ridotta a 200 mg (vedere paragrafo 4.5); proseguire il trattamento con la dose giornaliera prescritta di aripiprazolo orale per 14 giorni consecutivi.
- L'avvio con due iniezioni non deve essere usato nei pazienti noti per essere metabolizzatori lenti del CYP2D6 e che fanno uso concomitante di un forte inibitore del CYP3A4.

Dopo l'iniezione iniziale, consultare la tabella sottostante per la dose di mantenimento raccomandata di Abilify Maintena. Abilify Maintena deve essere somministrato una volta al mese come singola iniezione (non prima di 26 giorni dalla precedente iniezione).

Aggiustamenti della dose di mantenimento dovuti alle interazioni con gli inibitori del CYP2D6 e/o del CYP3A4 e/o con gli induttori del CYP3A4

Nei pazienti che assumono allo stesso tempo forti inibitori del CYP3A4 o del CYP2D6 per più di 14 giorni, sono necessari aggiustamenti della dose di mantenimento. Se la somministrazione dell'inibitore del CYP3A4 o del CYP2D6 viene interrotta, può essere necessario aumentare la dose a quella precedente (vedere paragrafo 4.5). In caso di reazioni avverse nonostante gli aggiustamenti della dose di Abilify Maintena, si deve rivalutare la necessità dell'uso concomitante di inibitori del CYP2D6 o del CYP3A4.

Si deve evitare l'uso concomitante di induttori del CYP3A4 e Abilify Maintena per più di 14 giorni perché i livelli ematici di aripiprazolo si riducono e possono essere inferiori ai livelli efficaci (vedere paragrafo 4.5).

Aggiustamenti della dose di mantenimento di Abilify Maintena nei pazienti che assumono allo stesso tempo forti inibitori del CYP2D6, forti inibitori del CYP3A4, e/o induttori del CYP3A4 per più di 14 giorni

	Dose aggiustata
Pazienti che assumono 400 mg di Abilify Maintena	
Forti inibitori del CYP2D6 o del CYP3A4	300 mg
Forti inibitori del CYP2D6 e del CYP3A4	200 mg*
Induttori del CYP3A4	Evitare l'uso
Pazienti che assumono 300 mg di Abilify Maintena	
Forti inibitori del CYP2D6 o del CYP3A4	200 mg*
Forti inibitori del CYP2D6 e del CYP3A4	160 mg*
Induttori del CYP3A4	Evitare l'uso

* Gli aggiustamenti della dose a 200 mg e 160 mg si ottengono utilizzando esclusivamente Abilify Maintena polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato, attraverso la regolazione del volume di iniezione.

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Abilify Maintena deve essere utilizzato esclusivamente per via intramuscolare e non deve essere somministrato per via endovenosa o sottocutanea. Deve essere somministrato esclusivamente da un operatore sanitario.

La sospensione deve essere iniettata lentamente con una singola iniezione (le dosi non devono essere suddivise) nel muscolo gluteo o deltoide. Prestare attenzione per evitare l'iniezione accidentale in un vaso sanguigno.

Se il trattamento viene iniziato secondo il regime basato su due iniezioni, iniettare in due sedi differenti in due muscoli differenti. NON effettuare entrambe le iniezioni in concomitanza nello stesso muscolo deltoide o gluteo. Nei pazienti noti per essere metabolizzatori lenti del CYP2D6 somministrare nei due muscoli deltoidi distinti o in un deltoide e in un gluteo. NON iniettare nei due muscoli glutei.

Le istruzioni complete per l'uso e la manipolazione di Abilify Maintena sono fornite nel foglio illustrativo (informazioni destinate agli operatori sanitari).

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

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 monitorati per l'intero periodo.

Uso in pazienti in stato di agitazione acuta o in stato psicotico severo

Abilify Maintena non deve essere utilizzato per gestire stati di agitazione acuta o stati psicotici severi quando è richiesto un immediato controllo dei sintomi.

Comportamenti suicidari

L'insorgenza di comportamento suicidario è inerente alla malattia psicotica e, in alcuni casi, è stata segnalata subito dopo l'inizio o la sostituzione del trattamento antipsicotico, incluso il trattamento con aripiprazolo (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento antipsicotico deve essere accompagnato da una stretta supervisione dei pazienti ad alto rischio.

Malattie cardiovascolari

Aripiprazolo deve essere usato con cautela nei pazienti con malattia cardiovascolare nota (storia di infarto miocardico o cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca o anomalie della conduzione), malattia cerebrovascolare, condizioni che possono predisporre i pazienti all'ipotensione (disidratazione, ipovolemia e trattamento con medicinali antipertensivi) o ipertensione, inclusa quella accelerata o maligna. Con l'uso di medicinali antipsicotici sono stati segnalati casi di tromboembolia venosa (TEV). Dal momento che i pazienti trattati con antipsicotici presentano spesso fattori di rischio acquisiti per la TEV, prima e durante il trattamento con aripiprazolo è necessario identificare tutti i

possibili fattori di rischio relativi a questa condizione e adottare le opportune misure preventive (vedere paragrafo 4.8).

Prolungamento dell'intervallo QT

Negli studi clinici sul trattamento con aripiprazolo orale, l'incidenza del prolungamento dell'intervallo QT è stata paragonabile al placebo. Aripiprazolo deve essere usato con cautela nei pazienti con storia familiare di prolungamento dell'intervallo 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 iatrogena. In caso di comparsa di segni e sintomi di discinesia tardiva in pazienti in trattamento con aripiprazolo, si deve considerare la riduzione della dose o l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.8). Questi sintomi possono peggiorare nel tempo o possono anche manifestarsi dopo la sospensione del trattamento.

Sindrome Neurolettica Maligna (SNM)

La SNM è un complesso di sintomi potenzialmente fatali associato agli antipsicotici. Negli studi clinici sono stati segnalati rari casi di SNM durante il trattamento con aripiprazolo. Manifestazioni cliniche della SNM sono: iperpiressia, rigidità muscolare, alterazione dello stato mentale ed evidenza di instabilità autonoma (polso o pressione arteriosa irregolari, tachicardia, diaforesi e disritmia cardiaca). Ulteriori segni possono includere: creatinfosfochinasi aumentata, mioglobinuria (rabbdomiolisi) e insufficienza renale acuta. Tuttavia, sono stati anche segnalati livelli elevati di creatinfosfochinasi e rabbdomiolisi, non necessariamente associati alla SNM. Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di SNM, o presenta febbre alta inspiegabile in assenza di ulteriori manifestazioni cliniche di SNM, tutti gli antipsicotici, compreso aripiprazolo, devono essere interrotti (vedere paragrafo 4.8).

Convulsioni

Negli studi clinici sono stati segnalati casi non comuni di convulsioni durante il trattamento con aripiprazolo. Per questa ragione, 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

Mortalità aumentata

In tre studi con aripiprazolo orale in pazienti anziani con psicosi associata a malattia di Alzheimer (n = 938, età media: 82,4 anni, intervallo: tra 56 e 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 orale è risultata pari al 3,5% rispetto all'1,7% con placebo. Sebbene le cause dei decessi fossero varie, la maggior parte di essi risultano essere di natura cardiovascolare (per es. insufficienza cardiaca, morte improvvisa) o infettiva (per es. polmonite) (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni avverse cerebrovascolari

Negli stessi studi clinici con aripiprazolo orale, nei pazienti sono state segnalate reazioni avverse cerebrovascolari (per es. ictus, attacco ischemico transitorio), inclusi casi ad esito fatale, (età media: 84 anni, intervallo: tra 78 e 88 anni). Nel complesso, in questi studi clinici l'1,3% dei pazienti trattati con aripiprazolo orale ha riportato reazioni avverse cerebrovascolari rispetto allo 0,6% dei pazienti trattati con placebo. Questa differenza non era statisticamente significativa. Tuttavia, in uno di questi studi, a dose fissa, nei pazienti trattati con aripiprazolo è emersa una relazione dose-risposta significativa 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 aripiprazolo è stata segnalata 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 complicanze includono obesità e anamnesi familiare di diabete. I pazienti trattati con aripiprazolo devono essere controllati per rilevare eventuali segni e sintomi di iperglicemia (ad esempio polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) e i pazienti con diabete mellito o fattori di rischio per quest'ultima condizione devono essere monitorati regolarmente per rilevare eventuali peggioramenti nel controllo della glicemia (vedere paragrafo 4.8).

Ipersensibilità

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

Aumento di peso

L'aumento di peso, dovuto all'uso di antipsicotici noti per causare incremento ponderale, comorbidità, stile di vita non appropriato, è comunemente osservato nei pazienti schizofrenici e può portare a gravi complicanze. Nella fase post-marketing sono stati segnalati casi di aumento di peso in pazienti in trattamento con aripiprazolo orale. Quando rilevato, solitamente si tratta di pazienti con fattori di rischio significativi quali storia di diabete, disturbi tiroidei o adenoma ipofisario. Negli studi clinici, aripiprazolo non ha mostrato di indurre un aumento di peso clinicamente rilevante (vedere paragrafo 4.8).

Disfagia

Disturbi della motilità esofagea ed aspirazione sono stati associati al trattamento con aripiprazolo. Aripiprazolo deve essere usato con cautela nei 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, si deve prendere in considerazione la riduzione della dose o la sospensione del medicinale (vedere paragrafo 4.8).

Cadute

Aripiprazolo può causare sonnolenza, ipotensione posturale, instabilità motoria e sensoriale, che possono indurre cadute. Si deve prestare attenzione 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).

Sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Abilify Maintena. Le informazioni qui riportate provengono dagli studi con aripiprazolo orale.

A causa del suo antagonismo sui recettori α 1-adrenergici, aripiprazolo può potenziare l'effetto di alcuni medicinali antipertensivi.

Dati gli effetti primari di aripiprazolo sul Sistema Nervoso Centrale, si raccomanda cautela quando si somministra aripiprazolo in associazione ad alcol o altri medicinali ad azione sul SNC con reazioni avverse sovrapponibili, ad esempio la sedazione (vedere paragrafo 4.8).

Si deve prestare cautela nella somministrazione concomitante di aripiprazolo con medicinali noti per causare prolungamento dell'intervallo QT o squilibrio elettrolitico.

Potenziali effetti di altri medicinali su aripiprazolo

Chinidina e altri forti inibitori del CYP2D6

In uno studio clinico su aripiprazolo orale in soggetti sani, un forte inibitore del CYP2D6 (chinidina) ha aumentato l'AUC di aripiprazolo del 107%, mentre la C_{max} è rimasta invariata. L'AUC e la C_{max} di deidro-aripiprazolo, il metabolita attivo, sono diminuite del 32% e del 47%, rispettivamente. Ci si aspetta che altri forti inibitori di CYP2D6, ad esempio fluoxetina e paroxetina, abbiano effetti simili e si dovranno pertanto applicare analoghe riduzioni della dose (vedere paragrafo 4.2).

Ketoconazolo e altri forti inibitori di CYP3A4

In uno studio clinico su aripiprazolo orale in soggetti sani, un forte inibitore di CYP3A4 (ketoconazolo) ha aumentato l'AUC e la C_{max} di aripiprazolo del 63% e del 37%, rispettivamente. L'AUC e la C_{max} di deidro-aripiprazolo, sono aumentate del 77% e del 43%, rispettivamente. Nei metabolizzatori lenti di CYP2D6, l'uso concomitante di forti inibitori di CYP3A4 può aumentare le concentrazioni plasmatiche di aripiprazolo rispetto a quelle dei metabolizzatori forti di CYP2D6 (vedere paragrafo 4.2). Quando si considera la somministrazione concomitante di aripiprazolo e ketoconazolo, o altri forti inibitori di CYP3A4, i possibili benefici per il paziente devono superare i rischi potenziali. È prevedibile che altri forti inibitori di CYP3A4, ad esempio itraconazolo e inibitori della proteasi dell'HIV, abbiano effetti simili e, pertanto, si devono applicare analoghe riduzioni della dose (vedere paragrafo 4.2). Se si interrompe l'uso di un inibitore del CYP2D6 o del CYP3A4, la dose di aripiprazolo deve essere aumentata a quella precedente l'inizio della terapia concomitante. È prevedibile che l'uso di deboli inibitori del CYP3A4 (per es. diltiazem) o del CYP2D6 (per es. escitalopram) in associazione con aripiprazolo, comporti modesti incrementi nelle concentrazioni plasmatiche di aripiprazolo.

Carbamazepina e altri induttori del CYP3A4

Dopo la somministrazione concomitante di carbamazepina, un forte induttore di CYP3A4, e di aripiprazolo orale in pazienti con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo, le medie geometriche di C_{max} e AUC per aripiprazolo sono risultate inferiori del 68% e del 73%, rispettivamente, rispetto alla somministrazione di aripiprazolo orale (30 mg) in monoterapia. Analogamente, per quanto riguarda il deidro-aripiprazolo, le medie geometriche di C_{max} e AUC, dopo la somministrazione concomitante di carbamazepina, sono risultate inferiori del 69% e del 71% rispettivamente, rispetto ai valori successivi al trattamento con aripiprazolo orale in monoterapia. È prevedibile che la somministrazione concomitante di Abilify Maintena e altri induttori di CYP3A4 (ad esempio rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbital, primidone, efavirenz, nevirapina ed *Hypericum perforatum*) abbia effetti simili. L'uso concomitante di induttori del CYP3A4 e Abilify Maintena deve essere evitato perché i livelli ematici di aripiprazolo si riducono e possono essere inferiori ai livelli efficaci.

Sindrome serotoninergica

Nei pazienti in trattamento con aripiprazolo sono stati segnalati casi di sindrome serotoninergica e possibili segni e sintomi di questa condizione possono verificarsi soprattutto in caso di uso

concomitante con altri medicinali serotoninergici, quali ad esempio SSRI/SNRI, o con medicinali noti per aumentare le concentrazioni di aripiprazolo (vedere paragrafo 4.8).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono studi clinici adeguati e validamente controllati con aripiprazolo in donne in gravidanza. Sono state segnalate anomalie congenite; tuttavia, non può essere stabilita una relazione causale con aripiprazolo. Gli studi condotti sugli animali non permettono di escludere la possibile 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 durante la gravidanza, a meno che il beneficio atteso non giustifichi chiaramente il potenziale rischio per il feto.

I medici prescrittori devono essere consapevoli delle proprietà di lunga durata d'azione di Abilify Maintena.

I neonati esposti agli antipsicotici (incluso aripiprazolo) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse, tra cui sintomi extrapiramidali e/o da astinenza la cui gravità e durata dopo il parto può variare. Sono stati segnalati casi 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. Deve essere presa la decisione 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, ad esempio sedazione, sonnolenza, sincope, visione offuscata, diplopia (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse da farmaco (ADR) osservate con maggiore frequenza e segnalate in $\geq 5\%$ dei pazienti in due studi in doppio cieco, a lungo termine su Abilify Maintena, sono state aumento di peso (9,0%), acatisia (7,9%), insonnia (5,8%) e dolore in sede di iniezione (5,1%).

Tabella delle reazioni avverse

Le incidenze delle ADR associate alla terapia con aripiprazolo sono indicate nella tabella sottostante. La tabella si basa sulle reazioni avverse segnalate durante gli studi clinici e/o nell'uso post-marketing.

Tutte le ADR sono suddivise 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		Neutropenia Anemia Trombocitopenia Conta dei neutrofili diminuita Conta dei leucociti diminuita	Leucopenia
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità	Reazione allergica (per es. reazione anafilattica, angioedema comprensivo di gonfiore della lingua, edema della lingua, edema del volto, prurito od orticaria)
Patologie endocrine		Prolattina ematica diminuita Iperprolattinemia	Coma diabetico iperosmolare Chetoacidosi diabetica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Peso aumentato Diabete mellito Peso diminuito	Iperglicemia Ipercolesterolemia Iperinsulinemia Iperlipidemia Ipertrigliceridemia Disturbo dell'appetito	Anoressia Iponatremia
Disturbi psichiatrici	Agitazione Ansia Irrequietezza Insonnia	Ideazione suicidaria Disturbo psicotico Allucinazione Delirio Ipersessualità Reazione di panico Depressione Labilità affettiva Apatia Disforia Disturbo del sonno Bruxismo Libido diminuita Umore alterato	Suicidio riuscito Tentato suicidio Gioco d'azzardo patologico Disturbo del controllo degli impulsi Alimentazione incontrollata Compratore compulsivo Poriomania Nervosismo Aggressività
Patologie del sistema nervoso	Disturbo extrapiramidale Acatisia Tremore Discinesia Sedazione Sonnolenza Capogiro Cefalea	Distonia Discinesia tardiva Parkinsonismo Disturbo del movimento Iperattività psicomotoria Sindrome delle gambe senza riposo Rigidità della ruota dentata Ipertonìa Bradicinesia Perdita di saliva Disgeusia Parosmia	Sindrome maligna da neurolettici Convulsione da grande male Sindrome da serotonina Disturbo del linguaggio

	Comune	Non comune	Non nota
Patologie dell'occhio		Crisi oculogira Visione offuscata Dolore oculare Diplopia Fotofobia	
Patologie cardiache		Extrasistoli ventricolari Bradycardia Tachycardia Ampiezza ridotta dell'onda T nell'elettrocardiogramma Elettrocardiogramma anormale Inversione dell'onda T dell'elettrocardiogramma	Morte inspiegata improvvisa Arresto cardiaco Torsioni di punta Aritmia ventricolare Prolungamento dell'intervallo QT
Patologie vascolari		Iperensione Ipotensione ortostatica Pressione arteriosa aumentata	Sincope Tromboembolia venosa (includendo embolia polmonare e trombosi venosa profonda)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse Singhiozzi	Spasmo orofaringeo Laringospasmo Polmonite da aspirazione
Patologie gastrointestinali	Secchezza delle fauci	Malattia da reflusso gastroesofageo Dispepsia Vomito Diarrea Nausea Dolore addominale superiore Fastidio addominale Costipazione Evacuazioni frequenti Ipersecrezione salivare	Pancreatite Disfagia
Patologie epatobiliari		Test di funzionalità epatica anormale Enzima epatico aumentato Alanina aminotransferasi aumentata Gamma-glutamyl transferasi aumentata Bilirubina ematica aumentata Aspartato aminotrasferasi aumentata	Insufficienza epatica Ittero Epatite Fosfatasi alcalina aumentata
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Alopecia Acne Rosacea Eczema Indurimento della cute	Eruzione cutanea Reazione di fotosensibilità Iperidrosi Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

	Comune	Non comune	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Rigidità muscoloscheletrica	Rigidità muscolare Spasmi muscolari Contrazione muscolare Tensione muscolare Mialgia Dolore agli arti Artralgia Dolore dorsale Escursione articolare ridotta Rigidità nucale Trisma	Rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie		Nefrolitiasi Glicosuria	Ritenzione di urina Incontinenza urinaria
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali			Sindrome neonatale da astinenza da farmaco (vedere paragrafo 4.6)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile	Galattorrea Ginecomastia Tensione mammaria Secchezza vulvovaginale	Priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di iniezione Indurimento in sede di iniezione Affaticamento	Piressia Astenia Alterazione dell'andatura Fastidio al torace Reazione in sede di iniezione Eritema in sede di iniezione Tumefazione in sede di iniezione Fastidio in sede di iniezione Prurito in sede di iniezione Sete Lentezza	Disturbo della termoregolazione (per es. ipotermia, piressia) Dolore toracico Edema periferico
Esami diagnostici	Creatinfosfochinasi ematica aumentata	Glucosio ematico aumentato Glucosio ematico diminuito Emoglobina glicosilata aumentata Aumento della circonferenza della vita Colesterolo ematico diminuito Trigliceridi ematici diminuiti	Fluttuazione del glucosio ematico

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni in sede di iniezione

Durante le fasi controllate in doppio cieco dei due studi clinici a lungo termine, sono state osservate reazioni in sede di iniezione, generalmente di gravità da lieve a moderata, che si sono risolte nel tempo. Il dolore in sede di iniezione (incidenza 5,1%), ha avuto un esordio mediano al giorno 2 dopo l'iniezione e una durata mediana di 4 giorni.

In uno studio in aperto per il confronto della biodisponibilità di Abilify Maintena somministrato nel muscolo deltoide o gluteo, le reazioni legate alla sede di iniezione sono state leggermente più frequenti

nel muscolo deltoide. La maggior parte di esse erano reazioni lievi e sono migliorate con le iniezioni successive. Rispetto agli studi in cui Abilify Maintena è stato iniettato nel muscolo gluteo, il dolore ricorrente in sede di iniezione è comparso con una frequenza superiore nel muscolo deltoide.

Leucopenia

Nel programma clinico con Abilify Maintena è stata riportata neutropenia, con esordio tipico intorno al giorno 16 dopo la prima iniezione, e durata mediana di 18 giorni.

Sintomi extrapiramidali (EPS, extrapyramidal symptoms)

Negli studi condotti su pazienti stabili con schizofrenia, Abilify Maintena è stato associato ad una maggiore frequenza di sintomi extrapiramidali (18,4%) rispetto al trattamento con aripiprazolo orale (11,7%). L'acatisia è stato il sintomo osservato più frequentemente (8,2%), con esordio tipico intorno al giorno 10 dopo la prima iniezione, e durata mediana di 56 giorni. I soggetti con acatisia avevano tipicamente ricevuto un trattamento con medicinali anticolinergici, soprattutto benztropina mesilato e triesifenidile. Meno frequentemente, per controllare l'acatisia sono state somministrate sostanze come propranololo e benzodiazepine (clonazepam e diazepam). Sono seguiti eventi di parkinsonismo con frequenze pari al 6,9% per Abilify Maintena, al 4,15% per aripiprazolo orale compresse da 10 mg a 30 mg, e al 3,0% per il placebo, rispettivamente.

Distonia

Effetto di classe: nei primi giorni di trattamento, i soggetti sensibili possono manifestare sintomi di distonia, cioè contrazioni anomale prolungate di gruppi muscolari. I sintomi distonici includono: spasmo dei muscoli del collo, talvolta progressivo fino alla costrizione della gola, difficoltà di deglutizione, difficoltà di respirazione e/o protrusione della lingua. Sebbene questi sintomi possano verificarsi a basse dosi, la loro frequenza e gravità è maggiore quando si usano medicinali antipsicotici di prima generazione con potenza elevata, e alle dosi più alte. Nei maschi e in gruppi d'età inferiore, è stato osservato un rischio elevato di distonia acuta.

Peso

Durante la fase controllata con farmaco attivo, in doppio cieco, dello studio a lungo termine di 38 settimane, si è verificato un aumento di peso del $\geq 7\%$ tra il valore iniziale e l'ultima visita con un'incidenza del 9,5% per Abilify Maintena e dell'11,7% per aripiprazolo orale compresse da 10 mg a 30 mg. Si è verificata una perdita di peso $\geq 7\%$ tra il valore iniziale e l'ultima visita con un'incidenza del 10,2% per il gruppo con Abilify Maintena e del 4,5% nel gruppo con aripiprazolo orale compresse da 10 mg a 30 mg. Durante la fase controllata con placebo, in doppio cieco, dello studio a lungo termine di 52 settimane, si è verificato un aumento di peso del $\geq 7\%$ tra il valore iniziale e l'ultima visita con un'incidenza del 6,4% per Abilify Maintena e del 5,2% per il placebo. Si è verificata una perdita di peso $\geq 7\%$ tra il valore iniziale e l'ultima visita con un'incidenza del 6,4% per Abilify Maintena e del 6,7% per il placebo. Durante il trattamento in doppio cieco, la variazione media nel peso corporeo tra il valore iniziale e l'ultima visita è stata di $-0,2$ kg per Abilify Maintena e di circa $-0,4$ kg per il placebo ($p = 0,812$).

Prolattina

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

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 Maintena non sono stati segnalati casi di sovradosaggio associati a reazioni avverse. Si deve prestare cautela 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 incluso il monitoraggio elettrocardiografico continuo. La supervisione medica e il monitoraggio devono continuare fino alla guarigione del paziente.

Una simulazione di dose-dumping ha mostrato che la concentrazione mediana prevista di aripiprazolo raggiunge un picco di 4.500 ng/mL, ovvero circa 9 volte l'intervallo terapeutico superiore. In caso di dose-dumping, è prevedibile che le concentrazioni di aripiprazolo scendano rapidamente al limite superiore della finestra terapeutica dopo circa 3 giorni. Entro il giorno 7, le concentrazioni mediane di aripiprazolo declinano ulteriormente fino ai livelli che seguono una dose deposito i.m. senza dose-dumping. Sebbene il sovradosaggio sia meno probabile con i medicinali parenterali rispetto a quelli orali, di seguito sono presentate le informazioni di riferimento per il sovradosaggio da aripiprazolo orale.

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 1260 mg (41 volte la dose giornaliera massima raccomandata di aripiprazolo) senza esiti fatali. I segni e sintomi osservati, che potrebbero essere clinicamente importanti, hanno incluso letargia, ipertensione, sonnolenza, tachicardia, nausea, vomito e diarrea. Inoltre, sono state ricevute segnalazioni di sovradosaggio accidentale con aripiprazolo in monoterapia nei bambini (con dosi fino a 195 mg) non accompagnato da esiti fatali. I segni e sintomi segnalati che potrebbero essere clinicamente gravi hanno incluso sonnolenza, perdita temporanea della 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 trattamento dei sintomi. Si deve considerare il possibile coinvolgimento di più medicinali. Quindi, si deve iniziare immediatamente un monitoraggio cardiovascolare, incluso un monitoraggio elettrocardiografico continuo per rilevare possibili aritmie. Dopo ogni sovradosaggio confermato o sospetto con aripiprazolo, si deve proseguire con stretta supervisione medica e monitoraggio fino alla guarigione del paziente.

Emodialisi

Sebbene manchino informazioni sull'effetto dell'emodialisi nel trattamento del sovradosaggio da aripiprazolo, è improbabile che sia utile in questa condizione a causa dell'elevato legame di aripiprazolo con le proteine plasmatiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicolettici, altri antipsicotici, codice ATC: N05AX12

Meccanismo d'azione

È stato proposto che l'efficacia di aripiprazolo nella schizofrenia sia mediata attraverso una combinazione di agonismo parziale per i recettori dopaminergici D₂ e serotoninergici 5-HT_{1A}, e di antagonismo per i 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. Aripiprazolo mostra elevata affinità di legame *in vitro* per i recettori dopaminergici D₂ e D₃, e serotoninergici 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A}, e moderata affinità per i recettori dopaminergici D₄, serotoninergici 5-HT_{2C} e 5-HT₇, alfa-1 adrenergici e istaminergici H₁. Aripiprazolo ha mostrato inoltre moderata affinità di legame per il sito di ricaptazione della serotonina e affinità non apprezzabile per i recettori muscarinici colinergici. L'interazione con sottotipi recettoriali diversi da quelli dopaminergici e serotoninergici può spiegare alcuni degli altri effetti clinici di aripiprazolo.

Dosi orali di aripiprazolo comprese tra 0,5 mg e 30 mg somministrate una volta al giorno a soggetti sani per 2 settimane hanno prodotto una riduzione dose-dipendente nel legame di ¹¹C-raclopride, un ligando per i recettori D₂/D₃, al caudato e al putamen, rilevata mediante tomografia a emissione di positroni.

Efficacia e sicurezza clinica

Trattamento di mantenimento della schizofrenia negli adulti

L'efficacia di Abilify Maintena nel trattamento di mantenimento dei pazienti con schizofrenia è stata stabilita in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, a lungo termine.

Lo studio pilota è stato uno studio controllato con farmaco attivo, in doppio cieco, randomizzato, della durata di 38 settimane, disegnato per stabilire l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di questo medicinale somministrato mediante iniezioni mensili, rispetto ad aripiprazolo orale compresse da 10 mg a 30 mg una volta al giorno, come trattamento di mantenimento in pazienti adulti affetti da schizofrenia. Lo studio comprendeva una fase di screening e 3 fasi di trattamento: fase di conversione, fase di stabilizzazione orale, e fase controllata con farmaco attivo, in doppio cieco.

Seicentosessantadue pazienti idonei per la fase controllata con farmaco attivo, in doppio cieco, della durata di 38 settimane sono stati assegnati in modo randomizzato con rapporto 2:2:1 al trattamento in doppio cieco, in uno di tre gruppi di trattamento: 1) Abilify Maintena 2) dose di stabilizzazione di aripiprazolo orale da 10 mg a 30 mg oppure 3) aripiprazolo iniettabile ad azione prolungata 50 mg/25 mg. La dose da 50 mg/25 mg di aripiprazolo iniettabile ad azione prolungata è stata inclusa come aripiprazolo a bassa dose, per provare la sensibilità del test per il disegno di non inferiorità.

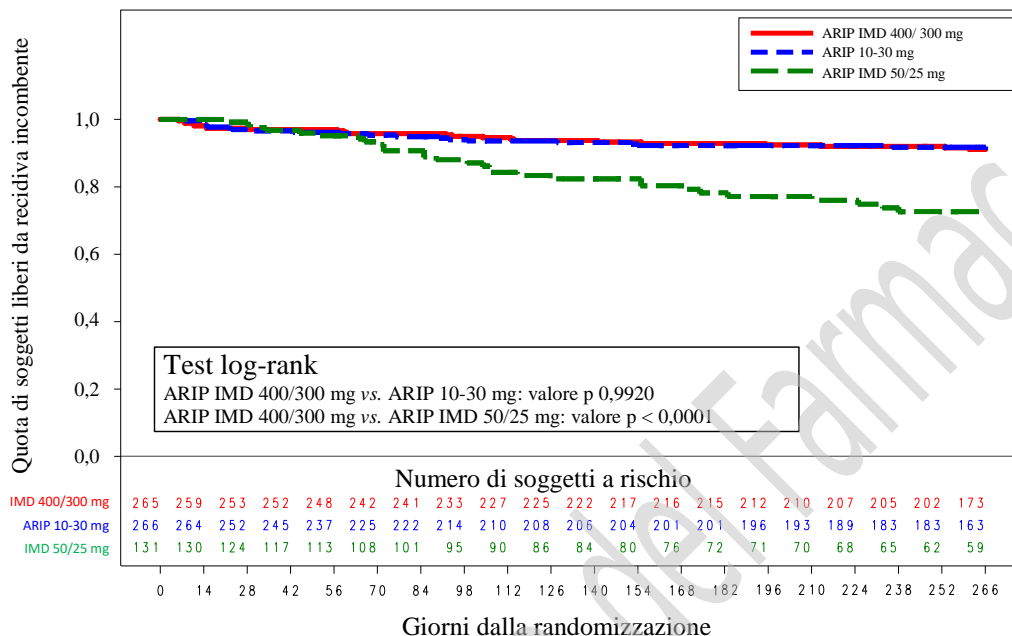
I risultati dell'analisi relativa all'endpoint primario di efficacia, la proporzione stimata di pazienti con recidiva imminente entro la fine della settimana 26 della fase controllata con farmaco attivo, in doppio cieco, hanno mostrato che Abilify Maintena 400 mg/300 mg è non inferiore ad aripiprazolo orale compresse da 10 mg a 30 mg. La percentuale di recidiva stimata entro la fine della settimana 26 era del 7,12% per Abilify Maintena, e del 7,76% per aripiprazolo orale compresse da 10 mg a 30 mg, che rappresenta una differenza di -0,64%.

L'IC al 95% (-5,26; 3,99) per la differenza nella percentuale stimata di pazienti con recidiva imminente entro la fine della settimana 26 ha escluso il margine di non inferiorità predefinito, pari a 11,5%. Pertanto, Abilify Maintena è non inferiore alla formulazione orale in compresse da 10 mg a 30 mg di aripiprazolo.

La percentuale stimata di pazienti con recidiva imminente entro la fine della settimana 26 per Abilify Maintena è risultata del 7,12%, un valore statistico significativamente inferiore rispetto ad aripiprazolo iniettabile ad azione prolungata 50 mg/25 mg (21,80 %; p = 0,0006). È stata quindi stabilita la superiorità di Abilify Maintena rispetto ad aripiprazolo iniettabile ad azione prolungata 50 mg/25 mg, confermando la validità del disegno dello studio.

La Figura 1 mostra le curve di Kaplan-Meier relative al tempo dalla randomizzazione alla recidiva imminente, durante la fase controllata con farmaco attivo, in doppio cieco, di 38 settimane, per Abilify Maintena, aripiprazolo orale da 10 mg a 30 mg e aripiprazolo iniettabile ad azione prolungata 50 mg/25 mg.

Figura 1 Curva di Kaplan-Meier del tempo alla riacutizzazione dei sintomi psicotici/ recidiva imminente



NOTA: ARIP IMD 400/300 mg = Abilify Maintena; ARIP da 10 mg a 30 mg = aripiprazolo orale; ARIP IMD 50/25 mg = aripiprazolo iniettabile ad azione prolungata

Inoltre, la non inferiorità di Abilify Maintena rispetto ad aripiprazolo orale da 10 mg a 30 mg è confermata dai risultati dell'analisi del punteggio della scala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale).

Tabella 1 Punteggio totale PANSS – Variazione dal valore basale alla settimana 38 (LOCF): Campione randomizzato per l'efficacia ^{a, b}

Punteggio totale PANSS – Variazione dal valore basale alla settimana 38 (LOCF): Campione randomizzato per l'efficacia ^{a, b}			
	Abilify Maintena 400 mg/300 mg (n = 263)	Aripiprazolo orale 10-30 mg/die (n = 266)	Aripiprazolo iniettabile ad azione prolungata 50 mg/25 mg (n = 131)
Valore basale medio (DS)	57,9 (12,94)	56,6 (12,65)	56,1 (12,59)
Variazione media (DS)	-1,8 (10,49)	0,7 (11,60)	3,2 (14,45)
Valore della p	ND	0,0272	0,0002

a: Una variazione negativa del punteggio è indice di miglioramento.

b: Sono stati inclusi solo i pazienti per i quali erano disponibili sia il valore basale che almeno un valore post basale. I p-values sono stati ricavati confrontando la variazione rispetto al valore basale nell'ambito dell'analisi del modello di covarianza, utilizzando il trattamento come termine, e il valore basale come covariata.

Il secondo studio era uno studio in doppio cieco, con sospensione farmacologica, randomizzato, della durata di 52 settimane, condotto in pazienti adulti statunitensi con diagnosi in corso di schizofrenia. Lo studio comprendeva una fase di screening e 4 fasi di trattamento: conversione, stabilizzazione orale, stabilizzazione con Abilify Maintena e controllata con placebo in doppio cieco. I pazienti che rispettavano il criterio della stabilizzazione orale nella fase di stabilizzazione orale sono stati assegnati

a ricevere Abilify Maintena in singolo cieco e hanno iniziato una fase di stabilizzazione con Abilify Maintena per un minimo di 12 settimane e un massimo di 36 settimane. I pazienti idonei per la fase controllata con placebo, in doppio cieco, sono stati assegnati in modo randomizzato con rapporto 2:1 al trattamento in doppio cieco con Abilify Maintena o al placebo, rispettivamente.

L'analisi finale di efficacia ha incluso 403 pazienti randomizzati e 80 riacutizzazioni dei sintomi psicotici/eventi di recidiva imminente. Nel gruppo placebo il 39,6% dei pazienti ha progredito verso la recidiva imminente, mentre nel gruppo Abilify Maintena si è avuta una recidiva imminente nel 10% dei pazienti; quindi, i pazienti nel gruppo placebo hanno avuto un rischio 5,03 volte superiore di avere una recidiva imminente.

Prolattina

Durante la fase controllata con farmaco attivo, in doppio cieco, dello studio di 38 settimane, vi è stata una riduzione media nei livelli di prolattina dal valore iniziale all'ultima visita nel gruppo con Abilify Maintena (-0,33 ng/mL), rispetto a un aumento medio nel gruppo con aripiprazolo orale compresse da 10 mg a 30 mg (0,79 ng/mL, $p < 0,01$). L'incidenza dei pazienti trattati con Abilify Maintena con livelli di prolattina > 1 volta il limite superiore dell'intervallo normale (ULN) in qualsiasi valutazione è stata del 5,4% rispetto al 3,5% dei pazienti trattati con aripiprazolo orale compresse da 10 mg a 30 mg. I pazienti di sesso maschile hanno avuto generalmente un'incidenza maggiore rispetto alle pazienti di sesso femminile in ogni gruppo di trattamento.

Durante la fase controllata con placebo, in doppio cieco, dello studio di 52 settimane, vi è stata una riduzione media nei livelli di prolattina dal basale all'ultima visita nel gruppo Abilify Maintena (-0,38 ng/mL), rispetto a un aumento medio nel gruppo con placebo (1,67 ng/mL). Le incidenze dei pazienti trattati con Abilify Maintena con livelli di prolattina > 1 volta il limite superiore dell'intervallo normale (ULN) sono state dell'1,9% rispetto al 7,1% dei pazienti trattati con placebo.

Trattamento acuto della schizofrenia in pazienti adulti

L'efficacia di Abilify Maintena in pazienti adulti con recidive acute di schizofrenia è stata stabilita nel corso di uno studio a breve termine (12 settimane), randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (n = 339).

L'endpoint primario (variazione nel punteggio totale PANSS dal basale alla settimana 10) ha dimostrato la superiorità di Abilify Maintena (n = 167) sul placebo (n = 172).

Analogamente al punteggio totale PANSS, anche i punteggi delle sottoscale della PANSS per i sintomi negativi e positivi hanno dimostrato un miglioramento (riduzione) nel tempo rispetto al basale.

Tabella 2 Punteggio totale PANSS – Variazione dal valore basale alla settimana 10: Campione randomizzato per l'efficacia

Punteggio totale PANSS – Variazione dal valore basale alla settimana 10: Campione randomizzato per l'efficacia ^a		
	Abilify Maintena 400 mg/300 mg	Placebo
Valore basale medio (DS)	102,4 (11,4) n = 162	103,4 (11,1) n = 167
Variazione media MQ (ES)	-26,8 (1,6) n = 99	-11,7 (1,6) n = 81
Valore della p	< 0,0001	
Differenza trattamento^b (IC 95 %)	-15,1 (-19,4, -10,8)	

^a I dati sono stati analizzati usando il modello misto per misure ripetute (MMRM). L'analisi includeva solamente soggetti randomizzati al trattamento, ai quali era stata somministrata almeno una iniezione, che avevano una valutazione di efficacia basale e almeno una post-basale.

^b Differenza (Abilify Maintena meno placebo) nella variazione media dei minimi quadrati rispetto al basale.

Abilify Maintena ha anche dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nei sintomi, rappresentato dalla variazione del punteggio CGIS dal valore basale alla settimana 10.

Il funzionamento personale e sociale è stato valutato con l'ausilio della scala Personal and Social Performance (PSP). La PSP è una scala convalidata di valutazione utilizzata dal medico, che misura il funzionamento personale e sociale in quattro domini: attività socialmente utili (per esempio lavoro e studio), relazioni interpersonali e sociali, cura di sé e comportamenti disturbanti e aggressivi. Si è riscontrata una differenza statisticamente significativa fra i trattamenti a favore di Abilify Maintena 400 mg/300 mg rispetto al placebo alla settimana 10 (+7,1, $p < 0,0001$, IC 95%: 4,1-10,1 utilizzando il modello ANCOVA (LOCF)).

Il profilo di sicurezza è risultato coerente con quello noto di Abilify Maintena. Nonostante ciò, vi sono state differenze rispetto a ciò che si è osservato con la terapia di mantenimento nel trattamento della schizofrenia. In uno studio a breve termine (12 settimane), randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, con soggetti trattati con Abilify Maintena 400 mg/300 mg, i sintomi che hanno avuto almeno il doppio dell'incidenza rispetto al placebo sono stati aumento di peso e acatisia. L'incidenza dell'aumento di peso di $\geq 7\%$ dal basale all'ultima visita (settimana 12) è stata del 21,5% per Abilify Maintena rispetto all'8,5% del gruppo placebo. L'acatisia è stato il sintomo extrapiramidale (EPS) più frequentemente osservato (Abilify Maintena 11,4 % e gruppo placebo 3,5%).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Abilify Maintena in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la schizofrenia (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento di aripiprazolo nella circolazione sistemica è lento e prolungato dopo la somministrazione di Abilify Maintena, data la bassa solubilità delle particelle di aripiprazolo. L'emivita media di assorbimento di Abilify Maintena è di 28 giorni. L'assorbimento di aripiprazolo dalla formulazione depot i.m. è risultato completo relativamente alla formulazione i.m. standard (a rilascio immediato). I valori della C_{max} aggiustati in base alla dose per la formulazione depot sono risultati pari al 5% circa della C_{max} ottenuta con la formulazione i.m. standard. Dopo la somministrazione di una singola dose di Abilify Maintena nel muscolo gluteo e deltoide, l'entità dell'assorbimento (AUC) è risultata simile per entrambe le sedi di iniezione, ma la velocità di assorbimento (C_{max}) è risultata più elevata con la somministrazione nel deltoide. Dopo ripetute somministrazioni intramuscolari, le concentrazioni plasmatiche di aripiprazolo aumentano gradualmente fino ad una concentrazione plasmatica massima con t_{max} mediano di 7 giorni per il gluteo e di 4 giorni per il deltoide. Le concentrazioni allo stato stazionario per un soggetto tipo sono state raggiunte entro la quarta dose per entrambe le sedi di somministrazione. Dopo iniezioni mensili di Abilify Maintena da 300 mg a 400 mg sono stati osservati aumenti meno che proporzionali alla dose nelle concentrazioni di aripiprazolo e deidro-aripiprazolo e nei parametri AUC.

Distribuzione

In base ai risultati degli studi con somministrazione orale di aripiprazolo, quest'ultimo risulta ampiamente distribuito in tutto il corpo con un volume di distribuzione apparente di 4,9 L/kg, che indica una distribuzione extravascolare estesa. Alle concentrazioni terapeutiche, aripiprazolo e deidro-aripiprazolo sono legati alle proteine sieriche in misura superiore al 99 %, principalmente all'albumina.

Biotrasformazione

Aripiprazolo è ampiamente metabolizzato dal fegato, principalmente attraverso tre vie di biotrasformazione: deidrogenazione, idrossilazione e N-dealchilazione. In base agli studi *in vitro*, gli enzimi CYP3A4 e CYP2D6 sono responsabili della deidrogenazione e dell'idrossilazione di aripiprazolo, mentre la N-dealchilazione è catalizzata dal CYP3A4. Aripiprazolo è la frazione predominante del medicinale nella circolazione sistemica. Dopo la somministrazione di dosi multiple

di Abilify Maintena, il metabolita attivo, cioè deidro-aripirazolo, rappresenta circa dal 29,1% al 32,5% dell'AUC di aripirazolo nel plasma.

Eliminazione

Dopo la somministrazione di dosi multiple da 400 mg o 300 mg di Abilify Maintena, l'emivita terminale media di eliminazione per aripirazolo è rispettivamente di 46,5 e 29,9 giorni, presumibilmente a causa della cinetica limitata dalla velocità di assorbimento. Dopo una singola dose orale di ¹⁴C-aripirazolo marcato, circa il 27% della radioattività somministrata è stata ritrovata nell'urina, e circa il 60% nelle feci. Meno dell'1% di aripirazolo immodificato è stato escreto nell'urina, approssimativamente il 18% è stato ritrovato immodificato nelle feci.

Farmacocinetica in gruppi speciali di pazienti

Metabolizzatori lenti del CYP2D6

In base alla valutazione della farmacocinetica nella popolazione di Abilify Maintena, la clearance corporea totale di aripirazolo è stata di 3,71 L/ora nei metabolizzatori forti del CYP2D6 e approssimativamente 1,88 L/ora (approssimativamente più bassa del 50% circa) nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 (per le raccomandazioni sulla dose, vedere paragrafo 4.2).

Anziani

Dopo la somministrazione orale di aripirazolo, non vi sono differenze nella farmacocinetica tra anziani sani e soggetti adulti più giovani. Allo stesso modo, in un'analisi della farmacocinetica nella popolazione di Abilify Maintena in pazienti con schizofrenia non sono stati rilevati effetti dovuti all'età.

Sesso

Dopo la somministrazione orale di aripirazolo, non vi sono differenze nella farmacocinetica di aripirazolo tra soggetti sani di entrambi i sessi. Allo stesso modo, l'analisi della farmacocinetica nella popolazione di Abilify Maintena condotta in studi clinici su pazienti con schizofrenia, non ha mostrato alcun effetto di genere.

Fumo

Una valutazione farmacocinetica nella popolazione di aripirazolo orale, non ha mostrato alcuna evidenza di effetti clinicamente rilevanti del fumo sulla farmacocinetica di aripirazolo.

Razza

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

Compromissione renale

In uno studio a dose singola con somministrazione orale di aripirazolo, le caratteristiche farmacocinetiche di aripirazolo e deidro-aripirazolo sono risultate simili in pazienti con grave malattia renale, rispetto a quelle di soggetti sani giovani.

Compromissione epatica

Uno studio a dose singola con somministrazione orale di aripirazolo a soggetti con vari gradi di cirrosi epatica (Classi di Child-Pugh A, B e C) non ha rivelato alcun effetto significativo di insufficienza epatica sulla farmacocinetica di aripirazolo e deidro-aripirazolo. Tuttavia, lo studio includeva solo 3 pazienti con cirrosi epatica di classe C, che non è sufficiente a trarre conclusioni sulla loro capacità metabolica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo tossicologico di aripirazolo somministrato ad animali da laboratorio per iniezione intramuscolare è generalmente simile a quello osservato dopo la somministrazione orale a livelli plasmatici comparabili. Con l'iniezione intramuscolare, è stata tuttavia osservata in sede di iniezione

una risposta infiammatoria consistente in infiammazione granulomatosa, foci (depositi di principio attivo), infiltrati cellulari, edema (rigonfiamento) e, nelle scimmie, fibrosi. Questi effetti si sono risolti gradualmente con l'interruzione della somministrazione.

I dati preclinici sulla sicurezza di aripiprazolo somministrato per via orale 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.

Aripiprazolo orale

Nel caso di aripiprazolo orale, sono stati osservati effetti tossici significativi solo a dosi o ad esposizioni sufficientemente superiori alla massima dose umana, indicando che questi effetti erano limitati o di nessuna rilevanza clinica. Questi hanno incluso: tossicità adrenocorticale dose-dipendente nei ratti dopo 104 settimane di somministrazione orale a circa 3-10 volte l'AUC media allo stato stazionario alla dose massima raccomandata nell'uomo e aumento dei carcinomi adrenocorticali e di carcinomi in combinazione con adenomi adrenocorticali in femmine di ratto a circa 10 volte l'AUC media allo stato stazionario alla dose massima raccomandata nell'uomo. La più alta esposizione non cancerogena in femmine di ratto è stata circa 7 volte l'esposizione umana alla dose raccomandata.

Un riscontro aggiuntivo è stata la colelitiasi, come conseguenza della precipitazione di solfoconiugati degli idrossimetaboliti di aripiprazolo nella bile di scimmie, dopo dosi orali ripetute tra 25 e 125 mg/kg/die, o approssimativamente da 16 a 81 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in mg/m².

Tuttavia, le concentrazioni di solfoconiugati di idrossi-aripiprazolo nella bile umana alla dose più alta proposta, ovvero 30 mg/die, non sono state superiori al 6% rispetto alle concentrazioni biliari rilevate nelle scimmie nello studio della durata di 39 settimane, e sono state ben al di sotto (6%) dei rispettivi limiti di solubilità *in vitro*.

Negli studi a dosi ripetute in ratti e cani giovani, il profilo di tossicità di aripiprazolo è stato paragonabile a quello osservato in animali adulti, senza alcuna evidenza di neurotossicità o di eventi avversi sullo sviluppo.

Sulla base dei risultati di una serie completa di test standard sulla genotossicità, aripiprazolo è stato considerato non genotossico. Aripiprazolo non ha compromesso la fertilità negli studi sulla tossicità riproduttiva.

Nei ratti, a dosi risultanti da esposizioni sub-terapeutiche (in base all'AUC) e nei conigli, a dosi risultanti da esposizioni circa 3-11 volte l'AUC media allo stato stazionario alla dose clinica massima raccomandata, è stata osservata tossicità sullo sviluppo, compresi ritardata ossificazione fetale dose-dipendente e possibili effetti teratogeni. Tossicità materna si è verificata a dosi simili a quelle scatenanti la tossicità dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Carbossimetilcellulosa sodica
Mannitolo
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Idrossido di sodio

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Abilify Maintena polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato

La sospensione deve essere iniettata immediatamente dopo la ricostituzione, ma può essere conservata a temperature inferiori a 25 °C per un massimo di 4 ore nel flaconcino.

Abilify Maintena polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato in siringa preriempita

La sospensione deve essere iniettata immediatamente dopo la ricostituzione ma può essere conservata a temperature inferiori a 25 °C per un massimo di 2 ore nella siringa.

Dopo la ricostituzione

Abilify Maintena 300 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Abilify Maintena 400 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 4 ore a 25 °C. Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura/ricostituzione non escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore. Non conservare la sospensione ricostituita nella siringa.

Abilify Maintena 300 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato in siringa preriempita

Abilify Maintena 400 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato in siringa preriempita

Se l'iniezione non viene eseguita immediatamente dopo la ricostituzione, la siringa può essere conservata a temperature inferiori a 25 °C per un massimo di 2 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.

Abilify Maintena 300 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato in siringa preriempita

Abilify Maintena 400 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato in siringa preriempita

Conservare la siringa preriempita nel confezionamento esterno per proteggerla dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Abilify Maintena 300 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato
Abilify Maintena 400 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Flaconcino

Flaconcino di vetro Tipo I, chiuso con tappo in gomma laminato e sigillato con capsula di chiusura a strappo in alluminio.

Solvente

Flaconcino di vetro Tipo I da 2 mL, chiuso con tappo in gomma laminato e sigillato con capsula di chiusura a strappo in alluminio.

Confezione singola

Ogni singola confezione contiene un flaconcino di polvere, un flaconcino di solvente da 2 mL, una siringa con raccordo Luer-lock da 3 mL con ago di sicurezza ipodermico preinserito da 38 mm 21 gauge con copriago, una siringa monouso da 3 mL con raccordo Luer-lock, un adattatore per flaconcino e tre aghi di sicurezza ipodermici: uno da 25 mm 23 gauge, uno da 38 mm 22 gauge e uno da 51 mm 21 gauge.

Confezione multipla

Pacchetto da 3 confezioni singole.

Abilify Maintena 300 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato in siringa preriempita

Abilify Maintena 400 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato in siringa preriempita

Siringa preriempita in vetro trasparente (vetro di tipo I), con tappi in clorobutile grigi (tappo anteriore, intermedio e finale), assemblaggio anteriore in polipropilene, impugnatura in polipropilene, asta dello stantuffo e copertura del tappo in silicone. La camera anteriore tra il tappo anteriore e quello intermedio contiene la polvere e la camera posteriore tra il tappo intermedio e quello finale contiene il solvente.

Confezione singola

Ogni confezione singola contiene una siringa preriempita e tre aghi di sicurezza ipodermici: uno da 25 mm 23 gauge, uno da 38 mm 22 gauge e uno da 51 mm 21 gauge.

Confezione multipla

Pacchetto da 3 confezioni singole.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Abilify Maintena 300 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato
Abilify Maintena 400 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Agitare energicamente il flaconcino per 30 secondi, finché la sospensione appare uniforme. Se l'iniezione non viene eseguita immediatamente dopo la ricostituzione, agitarlo energicamente per almeno 60 secondi prima dell'iniezione, per riportare in sospensione il prodotto.

Abilify Maintena 300 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato in siringa preriempita

Abilify Maintena 400 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato in siringa preriempita

Agitare energicamente la siringa per 20 secondi mantenendola in posizione verticale fino a ottenere una sospensione uniforme lattiginosa e usare immediatamente. Se l'iniezione non viene eseguita immediatamente dopo la ricostituzione, la siringa può essere conservata a temperature inferiori a 25 °C per un massimo di 2 ore. Agitare energicamente la siringa per almeno 20 secondi per riportare in sospensione il prodotto prima dell'iniezione, qualora la siringa sia stata conservata per più di 15 minuti.

Somministrazione nel muscolo gluteo

L'ago raccomandato per la somministrazione nel gluteo è un ago di sicurezza ipodermico da 38 mm, 22 gauge; per i pazienti obesi (indice di massa corporea > 28 kg/m²), deve essere usato un ago di sicurezza ipodermico da 51 mm, 21 gauge. Le iniezioni nel gluteo devono essere alternate fra i due muscoli glutei.

Somministrazione nel muscolo deltoide

L'ago raccomandato per la somministrazione nel deltoide è un ago di sicurezza ipodermico da 25 mm, 23 gauge; per i pazienti obesi, deve essere usato un ago di sicurezza ipodermico da 38 mm, 22 gauge. Le iniezioni nel deltoide devono essere alternate fra i due muscoli deltoidi.

I flaconcini di polvere e solvente e la siringa preriempita sono esclusivamente monouso.

Smaltire nel modo appropriato flaconcino, adattatore, siringa, aghi, sospensione inutilizzata e acqua per preparazioni iniettabili.

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

Le istruzioni complete per l'uso e la manipolazione di Abilify Maintena sono fornite nel foglio illustrativo (informazioni destinate agli operatori sanitari).

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 Maintena 300 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato

EU/1/13/882/001

EU/1/13/882/003

Abilify Maintena 400 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato

EU/1/13/882/002

EU/1/13/882/004

Abilify Maintena 300 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato in siringa preriempita

EU/1/13/882/005

EU/1/13/882/007

Abilify Maintena 400 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato in siringa preriempita

EU/1/13/882/006

EU/1/13/882/008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 novembre 2013

Data del rinnovo più recente: 27 agosto 2018

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE 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. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby
Danimarca

Elaiapharm
2881 Route des Crêtes Z.I Les Bouillides Sophia Antipolis
06550 Valbonne
Francia

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).