

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ABILIFY 5 mg compresse - ABILIFY 10 mg compresse - ABILIFY 15 mg compresse - ABILIFY 10 mg compresse orodispersibili - ABILIFY 15 mg compresse orodispersibili - ABILIFY 1 mg/ml soluzione orale.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa di ABILIFY 5 mg compresse contiene 5 mg di aripirazolo. Eccipiente: 67 mg di lattosio ogni compressa. Ciascuna compressa di ABILIFY 10 mg compresse contiene 10 mg di aripirazolo. Eccipiente: 62,18 mg di lattosio ogni compressa. Ciascuna compressa di ABILIFY 15 mg compresse contiene 15 mg di aripirazolo. Eccipiente: 57 mg di lattosio ogni compressa. Ciascuna compressa di ABILIFY 10 mg compresse orodispersibili contiene 10 mg di aripirazolo. Eccipiente: 2 mg di aspartame (E951) ogni compressa orodispersibile. Ciascuna compressa di ABILIFY 15 mg compresse orodispersibili contiene 15 mg di aripirazolo. Eccipiente: 3 mg di aspartame (E951) ogni compressa orodispersibile. Ogni ml di ABILIFY 1 mg/ml soluzione orale contiene 1 mg di aripirazolo. Eccipienti: fruttosio 200 mg/ml, saccarosio 400 mg/ml, metil-paraidrossibenzoato (E218) 1,8 mg/ml, propil-paraidrossibenzoato (E216) 0,2 mg/ml.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

ABILIFY 5 mg compresse Compresa Rettangolare e blu con impresso "A-007" e "5" su un lato. ABILIFY 10 mg compresse Compresa Rettangolare e rosa con impresso "A-008" e "10" su un lato. ABILIFY 15 mg compresse Compresa Rotonda e gialla con impresso "A-009" e "15" su un lato. ABILIFY 10 mg compresse orodispersibili Compresa orodispersibile Rotonda e rosa con impresso "A" su "640" su un lato e "10" sull'altro. ABILIFY 15 mg compresse orodispersibili Compresa orodispersibile Rotonda e gialla con impresso "A" su "641" su un lato e "15" sull'altro. ABILIFY 1 mg/ml soluzione orale Soluzione orale Liquido limpido, da incolorire a lievemente giallo.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

ABILIFY è indicato per il trattamento della schizofrenia negli adulti e negli adolescenti dai 15 anni in avanti. 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 in pazienti che hanno avuto prevalentemente episodi maniacali che hanno risposto al trattamento con aripirazolo (vedere paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

**Adulti. Schizofrenia:** la dose di partenza raccomandata per ABILIFY è di 10 o 15 mg/die (i.e. 10 o 15 ml di soluzione/die) con una dose di mantenimento di 15 mg/die somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti. Un misurino calibrato e un contagocce calibrato da 2 ml sono inclusi nella confezione. ABILIFY è efficace ad un dosaggio compreso tra 10 e 30 mg/die (i.e. tra 10 e 30 ml/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:** la dose iniziale raccomandata per ABILIFY è di 15 mg (i.e. 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 (i.e. 30 mg di soluzione/die). **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 aripirazolo, 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 dai 15 anni in avanti:** la dose raccomandata per ABILIFY è di 10 mg/die somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti. Il trattamento dovrà 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 dovranno essere somministrati con aumenti di 5 mg senza superare la dose massima giornaliera di 30 mg (vedere paragrafo 5.1). ABILIFY è efficace a dosaggi da 10 a 30 mg/die. Non è stata dimostrata negli adolescenti una maggior efficacia con dosaggi più alti di una dose giornaliera di 10 mg, sebbene singoli pazienti possono trarre beneficio da una dose più alta. L'uso di ABILIFY non è raccomandato in pazienti al di sotto dei 15 anni a causa di dati di sicurezza ed efficacia insufficienti (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). **Pazienti con disfunzione epatica:** non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata. In pazienti con disfunzione 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 disfunzione epatica grave (vedere paragrafo 5.2). **Pazienti con disfunzione renale:** non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con disfunzione renale. **Anziani:** l'efficacia di ABILIFY nel trattamento della schizofrenia e del disturbo Bipolare di Tipo I in pazienti di 65 anni ed oltre non è stata stabilita. Data la maggiore sensibilità di questa popolazione, quando le condizioni cliniche lo permettono, si deve considerare 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 e per la soluzione orale vedere paragrafi 4.4 e 5.2). **Stato di fumatore:** in accordo alla via metabolica di ABILIFY non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i fumatori (vedere paragrafo 4.5). **Aggiustamenti posologici dovuti alle interazioni:** quando aripirazolo viene somministrato contemporaneamente a potenti inibitori del CYP3A4 o CYP2D6, il dosaggio di aripirazolo deve essere ridotto. Quando l'inibitore del CYP3A4 o CYP2D6 viene eliminato dalla terapia di combinazione, allora il dosaggio di aripirazolo deve essere aumentato (vedere paragrafo 4.5). Quando aripirazolo viene somministrato contemporaneamente ad un potente induttore del CYP3A4, il dosaggio di aripirazolo deve essere aumentato. Quando l'induttore del CYP3A4 viene eliminato dalla terapia di combinazione, allora il dosaggio di aripirazolo deve essere ridotto a quello raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

#### Modo di somministrazione

ABILIFY compresse è per uso orale. ABILIFY compresse orodispersibili è per uso orale. La compressa orodispersibile deve essere posta nella bocca, sulla lingua, dove sarà rapidamente dispersa nella saliva. Può essere assunta con o senza liquidi. Rimuovere la compressa orodispersibile intatta dalla bocca è difficile. Data la fragilità della compressa orodispersibile, questa deve essere assunta immediatamente dopo l'apertura del blister. In alternativa, disperdere la compressa nell'acqua e bere la sospensione ottenuta. Le compresse orodispersibili possono essere utilizzate in alternativa a ABILIFY compresse da quei pazienti che hanno difficoltà a deglutire ABILIFY compresse (vedere anche paragrafo 5.2). ABILIFY soluzione orale è per uso orale. ABILIFY soluzione orale può essere usato come alternativa a ABILIFY compresse nei 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.

### 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. L'insorgenza di comportamento suicidario è inerente alla malattia psicotica e a disturbi dell'umore e, in alcuni casi, è stato riportato subito dopo l'inizio o lo switch di una terapia antipsicotica, incluso il trattamento con aripirazolo (vedere paragrafo 4.8). Una più stretta supervisione dei pazienti ad alto rischio deve accompagnare la terapia antipsicotica. I risultati di uno studio epidemiologico hanno suggerito che non c'è un aumentato rischio di suicidabilità con aripirazolo rispetto ad altri antipsicotici nei pazienti affetti da schizofrenia o da disturbo bipolare. **Alterazioni cardiovascolari:** aripirazolo deve essere usato con cautela in pazienti con malattia cardiovascolare nota (storia di infarto del miocardio o malattia ischemica cardiovascolare, insufficienza cardiaca o anomalie della conduzione), disturbo cerebrovascolare, condizioni che possono predisporre all'ipertensione (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 ABILIFY e devono essere intraprese misure di prevenzione. **Anomalie della conduzione:** negli studi clinici con aripirazolo, l'incidenza del prolungamento del tratto QT è stata paragonabile al placebo. Come con altri antipsicotici, aripirazolo deve essere usato con cautela in pazienti con storia familiare di prolungamento del tratto QT. **Discinesia tardiva:** in studi clinici della durata di un anno o meno, durante la terapia con aripirazolo, 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 ABILIFY, si deve considerare la riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia. 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 ai medicinali antipsicotici. Negli studi clinici sono stati riportati rari casi di SNM durante il trattamento con aripirazolo. Manifestazioni cliniche della SNM sono ipertensione, 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 (rhabdmiolisi) e insufficienza renale acuta. Tuttavia, sono stati riportati, non necessariamente associati a SNM, elevati livelli di creatin fosfochinasi e rhabdmiolisi. Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di SNM, o presenta febbre alta di origine sconosciuta senza ulteriori manifestazioni cliniche di SNM, tutti i medicinali antipsicotici, compreso ABILIFY, 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. **Pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza: Aumentata mortalità:** in tre studi clinici con aripirazolo (n=938; età media: 82,4 anni; range: 56 - 99 anni), controllati verso placebo, in pazienti anziani con psicosi associata a malattia di Alzheimer, i pazienti trattati con aripirazolo hanno riportato un aumentato rischio di morte in confronto a quelli che assumevano placebo. La percentuale delle morti nei pazienti trattati con aripirazolo è stata del 3,5% in confronto all'1,7% del gruppo placebo. Sebbene le cause delle morti fossero varie, la maggior parte di esse risultarono essere di natura cardiovascolare (per es. infarto del miocardio, morte improvvisa) o infettiva (per es. polmonite). **Reazioni avverse cerebrovascolari:** negli stessi studi sono state riportate reazioni avverse cerebrovascolari (per es.: ictus, attacco ischemico transitorio), inclusi casi ad esito fatale (età media: 84 anni; intervallo: 78 - 88 anni). Complessivamente in questi studi, l'1,3% dei pazienti trattati con aripirazolo ha riportato reazioni avverse cerebrovascolari in confronto allo 0,6% dei pazienti trattati con placebo. Questa differenza non è risultata statisticamente significativa. Tuttavia, in uno di questi studi, a dose fissa, nei pazienti trattati con aripirazolo si è evidenziata una significativa relazione dose-risposta per le reazioni avverse cerebrovascolari. ABILIFY non è approvato per il trattamento di psicosi correlata alla demenza. **Iperglicemia e diabete mellito:** in pazienti trattati con medicinali antipsicotici atipici, incluso ABILIFY, è stata riportata iperglicemia, in alcuni casi estrema e associata a chetoacidosi o coma iperosmolare o morte. Fattori di rischio che possono predisporre i pazienti a gravi complicazioni includono obesità e storia familiare di diabete. Negli studi clinici con aripirazolo, non sono state riportate differenze significative nel tasso d'incidenza di reazioni avverse correlate ad iperglicemia (incluso diabete) o in quello di comparsa di valori anormali della glicemia in confronto al placebo. Non sono disponibili stime precise di rischio per reazioni avverse correlate ad iperglicemia in pazienti trattati con ABILIFY e con altri medicinali antipsicotici atipici per permettere una comparazione diretta. I pazienti trattati con qualsiasi farmaco antipsicotico, incluso ABILIFY, dovranno 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 dovranno essere controllati regolarmente per un peggioramento del controllo glicemico. **Ipersensibilità:** come con gli altri medicinali, possono verificarsi, con aripirazolo, reazioni di ipersensibilità, caratterizzate da sintomi allergici (vedere paragrafo 4.8). **Aumento di peso:** l'aumento di peso, dovuto a co-morbilità, uso di antipsicotici noti causare aumento di peso, stile di vita mal gestito, si osserva comunemente nei pazienti schizofrenici e con mania bipolare e può condurre a gravi complicazioni. Dopo la commercializzazione, è stato riportato aumento di peso nei pazienti in trattamento con ABILIFY. Quando rilevato, solitamente si trattava di pazienti con fattori di rischio significativi quali storia di diabete, disturbi della tiroide o adenoma pituitario. Negli studi clinici, aripirazolo non ha mostrato di causare aumento di peso clinicamente rilevante

(vedere paragrafo 5.1). **Disfagia:** disturbi della motilità esofagea ed aspirazione sono stati associati al trattamento con antipsicotici, incluso ABILIFY. Aripiprazolo e altri principi attivi antipsicotici devono essere usati con cautela in pazienti a rischio di polmonite *ab ingestis*. **Intolleranza:** ABILIFY soluzione orale contiene fruttosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale. ABILIFY soluzione orale contiene metil-paraidrossibenzoato e propil-paraidrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate). ABILIFY soluzione orale contiene saccarosio. 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. **Fenilchetonuria:** ABILIFY compresse orodispersibili contiene aspartame, una fonte di fenilalanina che può essere dannosa per persone con fenilchetonuria. **Lattosio:** ABILIFY compresse contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficienza della Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.



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

A causa del suo antagonismo sui recettori  $\alpha$ -adrenergici, l'aripiprazolo può potenzialmente aumentare l'effetto di alcuni antipertensivi. Dato l'effetto primario dell'aripiprazolo sul sistema nervoso centrale, si deve esercitare cautela quando è assunto in combinazione con alcol o con altri medicinali ad azione centrale con reazioni avverse sovrapponibili come la sedazione (vedere paragrafo 4.8). Si deve prestare cautela nel somministrare aripiprazolo contemporaneamente a medicinali noti causare prolungamento del tratto QT o squilibrio elettrolitico. **Possibilità per altri medicinali di influenzare ABILIFY** 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. In uno studio clinico in soggetti sani, un forte inibitore del CYP2D6 (chinidina) ha aumentato l'AUC dell'aripiprazolo del 107% mentre la  $C_{max}$  è rimasta invariata. L'AUC e la  $C_{max}$  del deidro-aripiprazolo, il metabolita attivo, sono diminuiti rispettivamente del 32% e del 47%. Nell'eventualità di somministrazione concomitante di ABILIFY e chinidina, il dosaggio di ABILIFY deve essere diminuito di circa la metà rispetto al dosaggio prescritto. Ci si aspetta che altri potenti inibitori del CYP2D6, come fluoxetina e paroxetina, abbiano effetti simili e per questo si dovranno applicare analoghe riduzioni del dosaggio. In uno studio clinico con soggetti sani, un forte inibitore del CYP3A4 (ketoconazolo) ha aumentato l'AUC e la  $C_{max}$  rispettivamente del 63% e del 37%. L'AUC e la  $C_{max}$  del deidro-aripiprazolo sono aumentate rispettivamente del 77% e del 43%. Nei metabolizzatori lenti del CYP2D6, l'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 può causare maggiori concentrazioni plasmatiche di aripiprazolo rispetto a quelle dei metabolizzatori veloci del CYP2D6. Quando si prende in considerazione la somministrazione concomitante di ketoconazolo o di altri potenti inibitori di CYP3A4 con ABILIFY, i potenziali benefici per il paziente devono superare i rischi potenziali. Nell'eventualità di somministrazione concomitante di ketoconazolo e ABILIFY, il dosaggio di ABILIFY deve essere diminuito di circa la metà rispetto al dosaggio prescritto. Ci si aspetta che altri potenti inibitori del CYP3A4, come itraconazolo e gli inibitori della proteasi HIV, abbiano effetti simili e per questo si devono applicare analoghe riduzioni del dosaggio. A seguito della interruzione della somministrazione dell'inibitore del CYP2D6 e 3A4, il dosaggio di ABILIFY deve essere aumentato fino a raggiungere il livello precedente l'inizio della terapia di combinazione. Quando deboli inibitori del CYP3A4 (per es. diltiazem o escitalopram) o del CYP2D6 sono usati contemporaneamente ad ABILIFY, si possono verificare modesti incrementi delle concentrazioni di aripiprazolo. A seguito di somministrazione concomitante di carbamazepina, un potente induttore del CYP3A4, le medie geometriche della  $C_{max}$  e dell'AUC dell'aripiprazolo sono risultate rispettivamente più basse del 68% e del 73%, rispetto a quando l'aripiprazolo (30 mg) è stato somministrato da solo. Analogamente, per quanto riguarda deidro-aripiprazolo, le medie geometriche della  $C_{max}$  e dell'AUC dopo somministrazione concomitante di carbamazepina sono risultate rispettivamente più basse del 69% e del 71%, rispetto a quelle rilevate a seguito di trattamento con aripiprazolo da solo. Il dosaggio di ABILIFY deve essere raddoppiato in caso di somministrazione concomitante di ABILIFY e carbamazepina. Ci si può aspettare che altri potenti induttori del CYP3A4 (come rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbital, primidone, efavirenz, nevirapina ed *Hypericum perforatum*) abbiano gli stessi effetti, quindi, devono essere effettuati analoghi aumenti del dosaggio. A seguito dell'interruzione dell'uso dei potenti induttori del CYP3A4, il dosaggio di ABILIFY deve essere ridotto al dosaggio raccomandato. Quando litio e valproato sono stati somministrati contemporaneamente ad aripiprazolo non si sono avute variazioni clinicamente significative delle concentrazioni di aripiprazolo. **Possibilità per ABILIFY di influenzare altri medicinali:** In studi clinici, dosaggi di 10-30 mg/die di aripiprazolo non hanno mostrato di avere effetti significativi sul metabolismo dei substrati del CYP2D6 (rapporto destrometorfano/3-metossimorfina), 2C9 (warfarin), 2C19 (omeprazolo) e 3A4 (destrometorfano). Inoltre, aripiprazolo e deidro-aripiprazolo non hanno mostrato di potere potenzialmente alterare l'attività metabolica *in vitro* mediata dal CYP1A2. Perciò, si ritiene improbabile che l'aripiprazolo possa causare interazioni farmacologiche di rilevanza clinica mediate da questi enzimi. Quando aripiprazolo è stato somministrato contemporaneamente a valproato, litio o lamotrigina, non si sono avute variazioni clinicamente significative delle concentrazioni di questi ultimi.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

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

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

Come con altri antipsicotici, i pazienti devono essere avvertiti circa l'uso di macchinari pericolosi, compresi i veicoli a motore fino a che non siano ragionevolmente certi che l'aripiprazolo non li influenzi negativamente. (vedere paragrafo 4.8)

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comuni riportate negli studi clinici controllati con placebo sono acatisia e nausea, ciascuna delle quali si è manifestata in più del 3% dei pazienti trattati con aripiprazolo orale. Le seguenti reazioni avverse si sono manifestate più spesso ( $\geq 1/100$ ) rispetto al placebo, o sono state identificate come reazioni avverse con possibile rilevanza medica (\*). La sottoelencata frequenza è descritta utilizzando la seguente convenzione: comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) e non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

#### Disturbi psichiatrici

Comuni: irrequietezza, insonnia, ansia

Non comuni: depressione\*

#### Patologie del sistema nervoso

Comuni: sintomi extrapiramidali, acatisia, tremore, capogiro, sonnolenza, sedazione, cefalea

#### Patologie dell'occhio

Comuni: visione sfocata

#### Patologie cardiache

Non comuni: tachicardia\*

#### Patologie gastrointestinali

Comuni: dispepsia, vomito, nausea, costipazione, ipersecrezione della saliva

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: affaticamento

**Sintomi extrapiramidali: Schizofrenia** - in uno studio a lungo termine controllato di 52 settimane, i pazienti trattati con aripiprazolo hanno avuto un'incidenza globalmente inferiore (25,8%) di sintomi extrapiramidali incluso parkinsonismo, acatisia, distonia e discinesia rispetto a quelli trattati con aloperidolo (57,3%). In uno studio a lungo termine, controllato verso placebo, di 26 settimane, l'incidenza di sintomi extrapiramidali è stata del 19% per i pazienti trattati con aripiprazolo e del 13,1% per i pazienti trattati con placebo. In un altro studio a lungo termine controllato di 26 settimane, l'incidenza dei sintomi extrapiramidali è stata del 14,8% per i pazienti trattati con aripiprazolo e del 15,1% per i pazienti trattati con olanzapina. **Episodi maniacali nel Disturbo Bipolare di Tipo I** - in uno studio controllato di 12 settimane, l'incidenza dei sintomi extrapiramidali è stata del 23,5% nei pazienti trattati con aripiprazolo e del 53,3% nei pazienti trattati con aloperidolo. In un altro studio di 12 settimane, l'incidenza dei sintomi extrapiramidali è stata del 26,6% nei pazienti trattati con aripiprazolo e del 17,6% in quelli trattati con litio. In uno studio a lungo termine controllato con placebo, nella fase di mantenimento di 26 settimane, l'incidenza dei sintomi extrapiramidali è stata del 18,2% nei pazienti trattati con aripiprazolo e del 15,7% nei pazienti trattati con placebo. 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. 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. **Altri risultati:** Reazioni avverse notoriamente associate alla terapia antipsicotica e riportate anche durante il trattamento con aripiprazolo hanno compreso sindrome neurolettica maligna, discinesia tardiva, convulsioni, reazioni avverse cerebrovascolari ed aumentata mortalità in pazienti anziani con demenza, iperglicemia e diabete mellito (vedere paragrafo 4.4). **Popolazione pediatrica:** In uno studio clinico a breve termine, controllato con placebo, su 302 adolescenti (13-17 anni) con schizofrenia, la frequenza e tipo di effetti indesiderati sono risultati simili a quelli degli adulti eccetto che nei seguenti eventi, riportati più frequentemente in adolescenti trattati con aripiprazolo che non negli adulti trattati con aripiprazolo (e più frequentemente che con placebo): sonnolenza/sedazione e disturbi extrapiramidali sono stati riportati molto comunemente ( $\geq 1/10$ ), e secchezza della bocca, aumento dell'appetito ed ipotensione ortostatica sono stati riportati comunemente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Il profilo di sicurezza in uno studio clinico di estensione in aperto di 26 settimane è risultato simile a quello osservato nello studio clinico a breve termine, controllato con placebo. **Esperienza post-marketing:** I seguenti eventi avversi sono stati riportati durante la vigilanza post-marketing. La frequenza di queste reazioni è considerata non conosciuta (non può essere stimata dai dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico	leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	reazioni allergiche (per es. reazioni anafilattiche, angioedema inclusi gonfiore della lingua, edema della lingua, edema facciale, prurito o orticaria)
Patologie endocrine	iperglicemia, diabete mellito, chetoacidosi diabetica, coma iperosmolare diabetico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	aumento di peso, diminuzione di peso, anoressia, iposodiemia
Disturbi psichiatrici	agitazione, nervosismo, tentativo di suicidio, ideazione suicidaria e suicidio completo (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso	disturbi del linguaggio, Sindrome Neurolettica Maligna (SNM), crisi tonico-clonica generalizzata (grande male)
Patologie cardiache	prolungamento del tratto QT, aritmia ventricolare, morte improvvisa inspiegabile, arresto cardiaco, torsione di punta, bradicardia
Patologie vascolari	sincope, ipertensione, tromboembolia venosa (includendo embolia polmonare e trombosi venosa profonda)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	spasmo orofaringeo, laringospasmo, polmonite <i>ab ingestis</i>
Patologie gastrointestinali	pancreatite, disfagia, disagio addominale, disagio allo stomaco, diarrea
Patologie epatobiliari	ittero, epatite, incremento dell'alanina aminotransferasi (ALT), incremento dell'aspartato aminotransferasi (AST), incremento della gamma glutamiltransferasi (GGT), incremento della fosfatasi alcalina
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	rash, reazioni di fotosensibilità, alopecia, iperidrosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	rabdomiolisi, mialgia, rigidità
Patologie renali e urinarie	incontinenza urinaria, ritenzione urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	disturbo nella regolazione della temperatura corporea (per es. ipotermia, piresia), dolore toracico, edema periferico
Esami diagnostici	incremento della creatin fosfochinasi, incremento dei livelli di glucosio nel sangue, fluttuazione dei livelli di glucosio nel sangue, incremento dell'emoglobina glicosilata

#### 4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing, un sovradosaggio accidentale o intenzionale acuto di aripiprazolo da solo è stato identificato in pazienti adulti con dosaggi riportati superiori a 1.260 mg senza alcun esito fatale. Durante l'esperienza post-marketing, i segni e sintomi, potenzialmente importanti dal punto di vista medico, osservati hanno incluso letargia, aumento della pressione arteriosa, sonnolenza, tachicardia, nausea, vomito e diarrea. Inoltre, si sono avute segnalazioni di sovradosaggio accidentale con aripiprazolo da solo (con dosi fino a 195 mg) nei bambini senza alcun esito fatale. I segni e sintomi riportati potenzialmente clinicamente gravi hanno incluso sonnolenza, perdita transitoria di coscienza e sintomi extrapiramidali. Il trattamento del sovradosaggio deve concentrarsi sulla terapia di supporto, mantenendo adeguatamente pervie le vie respiratorie, un'adeguata ossigenazione e ventilazione, e sul controllo dei sintomi. Si deve prendere in considerazione la possibilità di un coinvolgimento di più medicinali. Quindi, si deve iniziare immediatamente un monitoraggio cardiovascolare che includa un monitoraggio elettrocardiografico continuo per rilevare possibili aritmie. A seguito di un sovradosaggio da aripiprazolo confermato o sospettato, è necessario un continuo controllo medico fino a guarigione del paziente. Carbone attivo (50 g), somministrato un'ora dopo l'aripiprazolo, ne ha diminuito la  $C_{max}$  di circa il 41% e l'AUC di circa il 51%, suggerendo che il carbone può essere efficace per il trattamento del sovradosaggio. Sebbene non siano disponibili informazioni sull'effetto dell'emodialisi nel trattamento del sovradosaggio da aripiprazolo, è improbabile che questa sia utile nel trattamento del sovradosaggio a causa dell'elevato legame dell'aripiprazolo alle proteine plasmatiche.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

*Categoria farmacoterapeutica:* altri antipsicotici, codice ATC: N05-AX12.

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 parziale agonista sui recettori dopaminergici D2 e su quelli serotoninergici 5HT1a e un'azione antagonista sui recettori serotoninergici 5HT2a. In modelli animali di iperattività dopaminergica l'aripiprazolo ha mostrato proprietà antagoniste e quelle agoniste in modelli animali di ipoattività dopaminergica. *In vitro*, l'aripiprazolo mostra un'elevata affinità di legame per i recettori dopaminergici D2 e D3, per quelli serotoninergici 5HT1a e 5HT2a e una moderata affinità per quelli dopaminergici D4, per quelli serotoninergici 5HT2c e 5HT7, quelli alfa-1 adrenergici e quelli istaminici H1. L'aripiprazolo ha mostrato inoltre una moderata affinità di legame per il sito della ricaptazione della serotonina e un'affinità non apprezzabile per i recettori muscarinici. L'interazione con sottotipi recettoriali diversi da quelli dopaminergici e serotoninergici può spiegare alcuni degli altri effetti clinici dell'aripiprazolo. Dosaggi di aripiprazolo compresi tra 0,5 e 30 mg somministrati una volta al giorno a soggetti sani per 2 settimane hanno prodotto una riduzione dose-dipendente del legame del  $^{11}C$ -raclopride, un ligando per i recettori D2/D3, al caudato e al putamen, rilevato mediante tomografia a emissione di positroni.

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

ABILIFY 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 aripiprazolo, 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 aripiprazolo 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 aripiprazolo (30%).

Gli attuali punteggi nelle scale di valutazione usate come end-point secondari, inclusi PANSS e la scala di valutazione della depressione Montgomery-Asberg, hanno mostrato un miglioramento significativo rispetto all'aripiprazolo. In uno studio di 26 settimane controllato con placebo in pazienti con schizofrenia cronica stabilizzata, il gruppo aripiprazolo ha avuto una riduzione significativamente maggiore nella percentuale di ricadute, 34% nel gruppo aripiprazolo e 57% nel gruppo placebo. *Popolazione pediatrica. Schizofrenia negli adolescenti:* In uno studio di 6 settimane controllato con placebo che ha coinvolto 302 pazienti schizofrenici adolescenti (13-17 anni), che presentavano sintomi positivi o negativi, aripiprazolo è stato associato a miglioramenti più ampi, statisticamente significativi nei sintomi psicotici rispetto al placebo. In una sub-analisi dei pazienti adolescenti con età compresa tra i 15 ed i 17 anni, che rappresentavano il 74% della popolazione totale arruolata, il mantenimento dell'effetto è stato osservato oltre le 26 settimane nello studio clinico di estensione in aperto. *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 e nel quale l'end-point primario era l'aumento di peso, un numero significativamente inferiore di pazienti ha avuto un aumento di peso di almeno il 7% rispetto al basale (cioè un aumento di almeno 5,6 chili 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, HDL e LDL.

- Colesterolo totale: l'incidenza delle variazioni nei livelli da normale (<5,18 mmol/l) ad alto (≥6,22 mmol/l) è stata del 2,5% per aripiprazolo e del 2,8% per placebo e la variazione media dal basale è stata -0,15 mmol/l (95% IC: -0,182, -0,115) per aripiprazolo e -0,11 mmol/l (95% IC: -0,148, -0,066) per placebo.

- Trigliceridi a digiuno: l'incidenza delle variazioni nei livelli da normale (<1,69 mmol/l) ad alto (≥2,26 mmol/l) è stata del 7,4% per aripiprazolo e del 7,0% per placebo e la variazione media dal basale è stata -0,11 mmol/l (95% IC: -0,182, -0,046) per aripiprazolo e -0,07 mmol/l (95% IC: -0,148, -0,007) per placebo.

- HDL: l'incidenza delle variazioni nei livelli da normale (<1,04 mmol/l) a basso (≥1,04 mmol/l) è stata dell' 11,4% per aripiprazolo e del 12,5% per placebo e la variazione media dal basale è stata -0,03 mmol/l (95% IC: -0,046, -0,017) per aripiprazolo e -0,04 mmol/l (95% IC: -0,056, -0,022) per placebo.

- LDL a digiuno: l'incidenza delle variazioni nei livelli da normale (<2,59 mmol/l) ad alto (≥4,14 mmol/l) è stata dello 0,6% per aripiprazolo e dello 0,7% per placebo e la variazione media dal basale è stata -0,09 mmol/l (95% IC: -0,139, -0,047) per aripiprazolo e -0,06 mmol/l (95% IC: -0,116, -0,012) per placebo.

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

In due studi di 3 settimane, in monoterapia, a dosaggio flessibile, controllati con placebo, in pazienti affetti da Disturbo Bipolare di Tipo I, con episodio maniacale o misto, aripiprazolo ha dimostrato una efficacia superiore al placebo nella riduzione dei sintomi maniacali dopo 3 settimane. Questi studi includevano pazienti con o senza sintomi psicotici e con o senza cicli rapidi. In uno studio di 3 settimane, in monoterapia, a dosaggio fisso, controllato con placebo, in pazienti affetti da Disturbo Bipolare di Tipo I con un episodio maniacale o misto, aripiprazolo non ha dimostrato maggiore efficacia rispetto al placebo. In due studi di 12 settimane, in monoterapia, controllati con placebo o farmaco attivo, in pazienti affetti da Disturbo Bipolare di Tipo I, con episodio maniacale o misto, con o senza sintomi psicotici, aripiprazolo ha dimostrato una efficacia superiore al placebo a 3 settimane ed il mantenimento dell'efficacia paragonabile a litio o ad aripiprazolo a 12 settimane. Inoltre aripiprazolo ha riportato una percentuale di pazienti in remissione sintomatologica dalla mania paragonabile a litio o ad aripiprazolo a 12 settimane.

In uno studio di 6 settimane, controllato con placebo, in pazienti affetti da Disturbo Bipolare di Tipo I con episodio maniacale o misto, con o senza sintomi psicotici, parzialmente responsivi al trattamento con litio o valproato, in monoterapia per 2 settimane a livelli serici terapeutici, l'associazione con aripiprazolo è risultata in un'efficacia superiore a litio o valproato, in monoterapia, nella riduzione dei sintomi maniacali. In uno studio di 26 settimane, controllato con placebo, seguito da una fase di estensione di 74 settimane, in pazienti maniacali che avevano raggiunto la remissione con aripiprazolo durante una fase di stabilizzazione precedente la randomizzazione, aripiprazolo ha dimostrato superiorità rispetto a placebo nel prevenire la ricaduta nella fase

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La compressa orodispersibile di aripiprazolo è bioequivalente alle compresse di aripiprazolo, con velocità e grado di assorbimento simili. Le compresse orodispersibili di aripiprazolo possono essere utilizzate in alternativa alle compresse di aripiprazolo. **Assorbimento** L'aripiprazolo è ben assorbito, con concentrazioni plasmatiche di picco raggiunte entro 3-5 ore dopo la somministrazione. L'aripiprazolo va incontro ad un minimo metabolico pre-sistemico. La biodisponibilità orale assoluta della formulazione in compresse è 87%. Un pasto ad alto contenuto di grassi non ha alcun effetto sulla farmacocinetica dell'aripiprazolo. **Distribuzione** L'aripiprazolo è ampiamente distribuito in tutto il corpo con un volume di distribuzione apparente di 4,9 l/kg, che indica una estesa distribuzione extra-vascolare. Alle concentrazioni terapeutiche aripiprazolo e deidro-aripiprazolo sono legati alle proteine plasmatiche in misura superiore al 99%, principalmente all'albumina. **Metabolismo** L'aripiprazolo è ampiamente metabolizzato dal fegato, principalmente attraverso tre percorsi di biotrasformazione: deidrogenazione, idrossilazione e N-dealchilazione. Sulla base degli studi *in vitro*, gli enzimi CYP3A4 e CYP2D6 sono responsabili per la deidrogenazione e per l'idrossilazione dell'aripiprazolo, e la N-dealchilazione è catalizzata dal CYP3A4. L'aripiprazolo è la molecola predominante nella circolazione sistemica. Allo steady state, deidro-aripiprazolo, il metabolita attivo, rappresenta circa il 40% dell'AUC dell'aripiprazolo nel plasma. **Eliminazione** Le emivite medie di eliminazione per l'aripiprazolo sono approssimativamente di 75 ore nei forti metabolizzatori del CYP2D6 e approssimativamente di 146 ore nei metabolizzatori deboli del CYP2D6. La clearance totale corporea dell'aripiprazolo è di 0,7 ml/min/kg, primariamente per via epatica. Dopo una singola dose orale di <sup>14</sup>C-aripiprazolo marcato, approssimativamente il 27% della radioattività somministrata è stata ritrovata nelle urine e approssimativamente il 60% nelle feci. Meno dell'1% dell'aripiprazolo immutato è risultato escreto nelle urine e approssimativamente il 18% è stato ritrovato immutato 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<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub> è stato del 122% (N = 30). La farmacocinetica della dose singola di aripiprazolo è stata lineare e dose-proporzionale. **Farmacocinetica in gruppi speciali di pazienti** **Popolazione pediatrica** La farmacocinetica di aripiprazolo e quella di deidro-aripiprazolo in pazienti pediatrici tra i 13 e i 17 anni sono risultate simili a quelle degli adulti, dopo aver corretto le differenze di peso corporeo. **Anziani** Non ci sono differenze nella farmacocinetica dell'aripiprazolo tra soggetti sani anziani e giovani adulti né c'è stato alcun effetto rilevabile dell'età nell'analisi farmacocinetica di popolazione su pazienti schizofrenici.  **Sesso** Non ci sono differenze nella farmacocinetica dell'aripiprazolo tra uomini e donne sani né è stato rilevato alcun effetto del sesso nell'analisi della farmacocinetica in una popolazione di pazienti schizofrenici. **Fumo e Razza** Una valutazione farmacocinetica di popolazione non ha rivelato evidenza di differenze clinicamente significative correlate alla razza o effetti del fumo sulla farmacocinetica dell'aripiprazolo. **Malattia renale** Le caratteristiche farmacocinetiche dell'aripiprazolo e del deidro-aripiprazolo sono risultate simili nei pazienti con grave malattia renale rispetto a soggetti giovani sani. **Malattia epatica** In uno studio a dose singola in soggetti con vari gradi di cirrosi epatica (Classi Child-Pugh A, B e C) non è stato mostrato un effetto significativo della disfunzione epatica sulla farmacocinetica dell'aripiprazolo e del deidro-aripiprazolo, ma lo studio includeva solo 3 pazienti con cirrosi epatica di classe C, che non è sufficiente a trarre delle conclusioni sulla sua capacità metabolica.



## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati di sicurezza non-clinici non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi farmacologici convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Effetti significativi dal punto di vista della tossicità sono stati osservati solo a dosi o ad esposizioni ampiamente superiori a quelle massime umane indicando che questi effetti hanno una rilevanza clinica limitata o nulla. Queste hanno incluso: tossicità adrenocorticale dose-dipendente (accumulo di pigmento lipofuscinico e/o perdita di parenchima cellulare) nei ratti dopo 104 settimane a dosi compresse tra 20 e 60 mg/kg/die (da 3 a 10 volte la media dell'AUC allo steady state alla dose massima raccomandata nell'uomo) e aumento di carcinomi della corteccia surrenale e carcinomi in combinazione con adenomi adrenocorticali in femmine di ratto a 60 mg/kg/die (10 volte la media dell'AUC allo steady state alla dose massima raccomandata nell'uomo). La più alta esposizione non carcinogena nelle femmine di ratto è stata 7 volte l'esposizione umana alla dose raccomandata. Un reperto aggiuntivo è stata la litiasi biliare come risultato della precipitazione dei solfocongiugati degli idrossimetaboliti dell'aripiprazolo nella bile di scimmia dopo dosi orali ripetute compresse tra 25 e 125 mg/kg/die (da 1 a 3 volte la media allo steady state dell'AUC alla dose clinica massima raccomandata o da 16 a 81 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in mg/m<sup>2</sup>). Tuttavia, le concentrazioni di solfocongiugati dell'idrossiaripiprazolo nella bile umana alle massime dosi proposte, 30 mg al giorno, non sono state superiori al 6% delle concentrazioni biliari rilevate nelle scimmie nello studio di 39 settimane e sono ben al di sotto (6%) dei loro limiti di solubilità *in vitro*. In studi clinici con dose ripetuta su ratti e cani giovani, il profilo di tossicità di aripiprazolo è stato paragonabile a quello osservato negli animali adulti e non c'era evidenza di neurotossicità o di reazioni avverse sullo sviluppo. Sulla base dei risultati di una serie completa di test standard di genotossicità, l'aripiprazolo è considerato non genotossico. L'aripiprazolo non ha influenzato la fertilità negli studi di tossicità riproduttiva. Sono stati osservati segni di tossicità sullo sviluppo, compresi una ritardata ossificazione fetale dose dipendente e possibili effetti teratogeni, nei ratti a dosi risultanti da esposizioni subterapeutiche (sulla base dell'AUC) e nei conigli a dosi risultanti da una esposizione da 3 a 11 volte l'AUC media allo steady state alla dose massima clinica raccomandata. Tossicità materna si è verificata a dosaggi simili a quelli scatenanti la tossicità dello sviluppo del feto.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

In ABILIFY 5 mg compresse, ABILIFY 10 mg compresse e ABILIFY 15 mg compresse: Lattosio monoidrato, Amido di mais, Cellulosa microcristallina, Idrossipropil cellulosa, Magnesio stearato. In ABILIFY 5 mg compresse: Indigotina (E132) lacca d'alluminio. In ABILIFY 10 mg compresse: Ossido di ferro rosso (E172). In ABILIFY 15 mg compresse: Ossido di ferro giallo (E172). In ABILIFY 10 mg compresse orodispersibili e ABILIFY 15 mg compresse orodispersibili: Calcio silicato, Sodio croscarmellose, Crospovidone, Silicio diossido, Xilitolo, Cellulosa microcristallina, Aspartame (E951), Potassio acesulfame, Aroma vaniglia (inclusa vanillina ed etil vanillina), Acido tartarico, Magnesio stearato. In ABILIFY 10 mg compresse orodispersibili: Ossido di ferro rosso (E172). In ABILIFY 15 mg compresse orodispersibili: Ossido di ferro giallo (E172). In ABILIFY soluzione orale: Edetato disodico, Fruttosio, Glicerina, Acido lattico, Metil-paraidrossibenzoato (E218), Glicole propilene, Propil-paraidrossibenzoato (E216), Sodio idrossido, Saccarosio, Acqua depurata, Crema d'arancia naturale con altri aromi naturali.

### 6.2 Incompatibilità

Compresse e compresse orodispersibili: non pertinente. 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 della soluzione orale: 6 mesi.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Compresse e compresse orodispersibili: conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. La soluzione orale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

ABILIFY 5 mg compresse, ABILIFY 10 mg compresse e ABILIFY 15 mg compresse: Blister di alluminio divisibili per dose unitaria da 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 compresse. ABILIFY 10 mg compresse orodispersibili e ABILIFY 15 mg compresse orodispersibili: Astuccio da 14 x 1 compresse in blister di alluminio crudo divisibile per dose unitaria. Astuccio da 28 x 1 compresse in blister di alluminio crudo divisibile per dose unitaria. Astuccio da 49 x 1 compresse in blister di alluminio crudo divisibile per dose unitaria. ABILIFY soluzione orale: Flaconi in PET, contenenti ciascuno 50, 150 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 che un contagocce calibrato in polipropilene a bassa densità. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

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

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd, Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road Uxbridge-Middlesex UB8 1HU-Regno Unito.

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

ABILIFY 5 mg compresse: EU/1/04/276/001-005;  
ABILIFY 10 mg compresse: EU/1/04/276/006-010;  
ABILIFY 15 mg compresse: EU/1/04/276/011-015;  
ABILIFY 10 mg compresse orodispersibili: EU/1/04/276/024-026;  
ABILIFY 15 mg compresse orodispersibili EU/1/04/276/027-029;  
ABILIFY soluzione orale EU/1/04/276/033-035.

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

Data della prima autorizzazione: 4 giugno 2004.

Data dell'ultimo rinnovo: 4 giugno 2009.

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Abilify 5 mg: Marzo 2010

Abilify 10 mg: Marzo 2010

Abilify 15 mg: Marzo 2010

Abilify Compresse Orodispersibili 10 mg: Marzo 2010

Abilify Compresse Orodispersibili 15 mg: Marzo 2010

Abilify 1 mg/ml Soluzione Orale: Marzo 2010

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA):

<http://www.emea.europa.eu>

Classe A. RR: medicinale soggetto a prescrizione medica e piano terapeutico

Prezzi al pubblico

Abilify 5 mg da 28 compresse - € 131,70;

Abilify 10 mg da 28 compresse - € 140,49;

Abilify 15 mg da 28 compresse - € 140,49;

Abilify Compresse Orodispersibili 10 mg da 28 compresse - € 140,49;

Abilify Compresse Orodispersibili 15 mg da 28 compresse - € 140,49;

Abilify 1 mg/ml Soluzione Orale - € 131,70



Bristol-Myers Squibb

Via Virgilio Maroso 50 - 00142 Roma  
[www.bms.it](http://www.bms.it)



Otsuka

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.



# Lessico di Psicopatologia

Mario Maj Carlo Maggini Alberto Siracusano

Il Pensiero Scientifico Editore

Il Pensiero Scientifico Editore

www.pensiero.it

Numero Verde  
800-259620



*S p a z z i*

A cura di  
Massimo  
Campedelli  
Vito  
Lepore  
Gianni  
Tognoni

## **EPIDEMIOLOGIA DI CITTADINANZA**

*Welfare, salute, diritti*

Un libro di 280 pagine, 19 euro

Il Pensiero Scientifico Editore  
www.pensiero.it

Numero Verde  
**800-259620**



Il Pensiero Scientifico Editore



# cresce la libertà di Pensiero

*Più riviste, più argomenti, più informazione per tutti  
e per gli **abbonati** anche la libertà di navigare on line tutto l'anno*

numero verde 800 259620 ~ [www.pensiero.it/riviste](http://www.pensiero.it/riviste) ~ [abbonamenti@pensiero.it](mailto:abbonamenti@pensiero.it)



Il Pensiero Scientifico Editore LE Riviste

