

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aripiprazolo Aurobindo 5 mg compresse
Aripiprazolo Aurobindo 10 mg compresse
Aripiprazolo Aurobindo 15 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Aripiprazolo Aurobindo 5 mg compresse

Ciascuna compressa contiene 5 mg di aripiprazolo.

Eccipiente con effetti noti: 76 mg di lattosio monoidrato per compressa

Aripiprazolo Aurobindo 10 mg compresse

Ciascuna compressa contiene 10 mg di aripiprazolo.

Eccipiente con effetti noti: 66,500 mg di lattosio monoidrato per compressa

Aripiprazolo Aurobindo 15 mg compresse

Ciascuna compressa contiene 15 mg di aripiprazolo.

Eccipiente con effetti noti: 99,750 mg di lattosio monoidrato per compressa

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Aripiprazolo Aurobindo 5 mg compresse

Compresse di colore blu, di forma rettangolare modificata, non rivestite con impresso "62" su un lato e "H" sull'altro lato. La dimensione della compressa è 8 mm x 4,5 mm.

Aripiprazolo Aurobindo 10 mg compresse

Compresse di colore bianco, di forma rettangolare modificata, non rivestite con impresso "63" su un lato e "H" sull'altro lato. La dimensione della compressa è 8 mm x 4,5 mm.

Aripiprazolo Aurobindo 15 mg compresse

Compresse di colore bianco, di forma rotonda (diametro 7 mm), non rivestite con impresso "64" su un lato e "H" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Aripiprazolo Aurobindo è indicato per il trattamento della schizofrenia negli adulti e negli adolescenti a partire dai 15 anni di età.

Aripiprazolo Aurobindo è indicato per il trattamento degli episodi maniacali di grado da moderato a severo del disturbo bipolare di tipo I e per la prevenzione di un nuovo episodio maniacale negli adulti che hanno avuto prevalentemente episodi maniacali che hanno risposto al trattamento con aripiprazolo (vedere paragrafo 5.1).

Aripiprazolo Aurobindo è indicato per il trattamento, fino a 12 settimane, di episodi maniacali di grado da moderato a severo del disturbo bipolare di tipo I negli adolescenti a partire dai 13 anni di età (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

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

Aripiprazolo Aurobindo è efficace in un intervallo di dosi compreso tra 10 e 30 mg/die. L'aumento dell'efficacia a dosi maggiori di una dose giornaliera di 15 mg non è stato dimostrato, sebbene alcuni pazienti possano trarre beneficio da una dose più alta. La dose massima giornaliera non deve superare i 30 mg.

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

Prevenzione delle ricadute di episodi maniacali nel disturbo bipolare di tipo I: per la prevenzione delle ricadute di episodi maniacali in pazienti che sono stati in trattamento con aripiprazolo in monoterapia, o in terapia combinata, continuare la terapia allo stesso dosaggio. Regolazioni del dosaggio giornaliero, inclusa la riduzione della dose, devono essere considerate sulla base dello stato clinico del paziente.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Sono disponibili altre formulazioni farmaceutiche contenenti aripiprazolo che possono essere più adatte per eseguire la titolazione iniziale nella popolazione pediatrica.

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

Aripiprazolo è efficace in un intervallo di dosi compreso tra 10 e 30 mg/die. Non è stata dimostrata una maggior efficacia a dosi più alte rispetto alla dose giornaliera di 10 mg, sebbene singoli pazienti possano trarre beneficio da una dose più alta.

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

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

La durata del trattamento deve essere la minima necessaria per il controllo dei sintomi e non deve superare le 12 settimane. Con dosi più alte della dose giornaliera di 10 mg, non è stata dimostrata una maggiore efficacia, e una dose giornaliera di 30 mg è associata ad una incidenza sostanzialmente maggiore di effetti indesiderati significativi, inclusi eventi correlati a sintomi extrapiramidali,

sonnolenza, fatica e aumento di peso (vedere paragrafo 4.8). Dosi più alte di 10 mg/die devono pertanto essere usate solo in casi eccezionali e sotto un attento monitoraggio clinico (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

I pazienti più giovani hanno un maggiore rischio di manifestare eventi avversi associati ad aripiprazolo. Perciò, aripiprazolo non è raccomandato per l'uso in pazienti al di sotto di 13 anni di età (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

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

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

Compromissione epatica:

Non è richiesta alcuna regolazione del dosaggio nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. In pazienti con compromissione epatica grave, i dati disponibili non sono sufficienti a 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 grave compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Danno renale:

Non viene richiesta alcuna regolazione del dosaggio nei pazienti con danno renale.

Anziani:

In pazienti di 65 anni di età ed oltre, l'efficacia di aripiprazolo nel trattamento della schizofrenia e del disturbo bipolare di tipo I non è stata stabilita. Considerata la maggiore sensibilità di questa popolazione, quando le condizioni cliniche lo consentono, deve essere considerato un dosaggio di partenza più basso (vedere paragrafo 4.4).

Sesso:

Non viene richiesta alcuna regolazione del dosaggio per pazienti di sesso femminile, in confronto a quelli di sesso maschile (vedere paragrafo 5.2).

Soggetti fumatori:

Tenuto conto della via metabolica di Aripiprazolo Aurobindo, non viene richiesta alcuna regolazione del dosaggio per i soggetti fumatori (vedere paragrafo 4.5).

Regolazioni posologiche dovute alle interazioni:

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

Quando aripiprazolo viene somministrato contemporaneamente a potenti induttori di CYP3A4, il dosaggio di aripiprazolo deve essere aumentato. Quando l'induttore di CYP3A4 viene eliminato dalla terapia concomitante, allora il dosaggio di aripiprazolo deve essere ridotto al dosaggio raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Modo di somministrazione

Aripiprazolo Aurobindo compresse è per uso orale.

Le compresse orodispersibili o la soluzione orale possono essere utilizzate in alternativa alle compresse di aripiprazolo da quei pazienti che hanno difficoltà a deglutire le compresse di aripiprazolo (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Suicidalità:

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

Patologie cardiovascolari:

Aripiprazolo deve essere usato con cautela in pazienti con patologia cardiovascolare nota (storia di infarto del miocardio 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). Poiché i pazienti trattati con antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per la TEV, tutti i possibili fattori di rischio per la TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con aripiprazolo e devono essere intraprese adeguate misure di prevenzione.

Prolungamento del tratto QT:

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

Discinesia tardiva:

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

Altri sintomi extrapiramidali:

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

Sindrome maligna da neurolettici (SNM):

La SNM è un complesso di sintomi potenzialmente fatale associato ai medicinali antipsicotici. Negli studi clinici sono stati segnalati rari casi di SNM durante il trattamento con aripiprazolo.

Manifestazioni cliniche della SNM sono ipertensione, rigidità muscolare, alterazione dello stato mentale ed evidenze di instabilità autonoma (polso o pressione arteriosa irregolari, tachicardia, diaforesi e disritmia cardiaca). Ulteriori segni possono includere elevata creatininfosfochinasi, mioglobinuria (rabbdomiolisi) e insufficienza renale acuta. Tuttavia, sono stati osservati elevati livelli di creatininfosfochinasi e rabbdomiolisi, non necessariamente associati a SNM. Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di SNM, o presenta febbre alta di origine sconosciuta senza ulteriori manifestazioni cliniche di SNM, la somministrazione di tutti i principi attivi antipsicotici, compreso aripiprazolo, deve essere interrotta.

Convulsioni:

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

Quindi, l'aripiprazolo deve essere usato con cautela nei pazienti con una storia di disturbi convulsivi o che mostrano condizioni associate a convulsioni (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza:

Aumentata mortalità:

In tre studi clinici con aripiprazolo (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 aripiprazolo erano ad aumentato rischio di morte in confronto a quelli che assumevano placebo. La percentuale delle morti nei pazienti trattati con aripiprazolo è stata del 3,5 % in confronto all'1,7 % del gruppo trattato con placebo. Sebbene le cause delle morti fossero varie, la maggior parte di esse è risultata essere di natura cardiovascolare (per es. infarto del miocardio, morte improvvisa), o infettiva (per es. polmonite) (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni avverse cerebrovascolari:

Negli stessi studi sono state segnalate reazioni avverse cerebrovascolari (ad es. ictus, attacco ischemico transitorio), inclusi casi a esito fatale (età media: 84 anni; range: 78-88 anni). In questi studi, complessivamente, l'1,3 % dei pazienti trattati con aripiprazolo ha manifestato 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, quello condotto con dose fissa, nei pazienti trattati con aripiprazolo si è evidenziata una relazione dose-risposta significativa per le reazioni avverse cerebrovascolari (vedere paragrafo 4.8).

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

Iperglicemia e diabete mellito:

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

Ipersensibilità:

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

Aumento di peso:

L'aumento di peso, dovuto a co-morbidità, uso di antipsicotici noti per causare un aumento di peso, stile di vita disordinato, si osserva comunemente nei pazienti schizofrenici e con mania bipolare e può condurre a gravi complicazioni. Dopo la commercializzazione, è stato segnalato un aumento di peso nei pazienti in trattamento con aripiprazolo. 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, aripiprazolo non ha mostrato di causare aumento di peso negli adulti clinicamente significativo (vedere paragrafo 5.1). Negli studi clinici su pazienti adolescenti affetti da mania bipolare, aripiprazolo ha mostrato di essere associato ad aumento di peso dopo 4 settimane di trattamento. L'aumento di peso deve essere monitorato nei pazienti adolescenti con mania bipolare. Se l'aumento di peso è clinicamente significativo, deve essere considerata una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.8).

Disfagia:

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

Gioco d'azzardo patologico:

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

Lattosio:

Le compresse di Aripiprazolo Aurobindo contengono lattosio monoidrato. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficit di Lapp lattasi o di malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Cadute:

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

Pazienti con comorbidità da disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD):

Nonostante l'elevata frequenza di comorbidità di disturbo bipolare di tipo I e di ADHD, i dati di sicurezza disponibili sull'uso concomitante di aripiprazolo e di stimolanti sono molto limitati; perciò, si deve prestare una estrema cautela quando questi farmaci vengono somministrati in concomitanza.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

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

Si deve prestare cautela nel somministrare aripiprazolo contemporaneamente a medicinali noti per provocare un prolungamento del tratto QT o uno squilibrio elettrolitico.

Altri medicinali con potenziali effetti sull'azione di aripiprazolo

Famotidina, antagonista anti H_2 , un bloccante dell'acidità gastrica, riduce il tasso di assorbimento di aripiprazolo ma si ritiene che tale effetto non sia clinicamente rilevante.

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

Chinidina e altri inibitori del CYP2D6

In uno studio clinico eseguito su soggetti sani, un forte inibitore del CYP2D6 (chinidina) ha aumentato l'AUC di aripiprazolo del 107 %, mentre la C_{max} è rimasta invariata. AUC e C_{max} del deidro-aripiprazolo, il metabolita attivo, sono diminuite rispettivamente del 32 % e del 47 %. In caso di somministrazione concomitante di aripiprazolo e chinidina, il dosaggio di aripiprazolo deve essere ridotto di circa la metà rispetto al dosaggio prescritto. Ci si aspetta che altri potenti inibitori del CYP2D6, quali fluoxetina e paroxetina, abbiano effetti simili e per tale ragione si dovranno applicare analoghe riduzioni del dosaggio.

Ketoconazolo e altri inibitori del CYP3A4

In uno studio clinico con soggetti sani, un forte inibitore del CYP3A4 (ketoconazolo) ha aumentato AUC e C_{max} , rispettivamente, del 63% e del 37%. AUC e 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 aripiprazolo con ketoconazolo o con altri potenti inibitori di CYP3A4, i potenziali benefici per il paziente devono superare i rischi potenziali. In caso di somministrazione concomitante di ketoconazolo e aripiprazolo, il dosaggio di aripiprazolo deve essere diminuito di circa la metà rispetto al dosaggio prescritto. Ci si aspetta che altri potenti inibitori del CYP3A4, quali itraconazolo e gli inibitori delle proteasi HIV, abbiano effetti simili e per questo si devono applicare analoghe riduzioni del dosaggio.

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

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

Carbamazepina e altri induttori del CYP3A4

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

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

Valproato e litio

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

Sindrome serotoninergica:

Sono stati segnalati casi di sindrome serotoninergica in pazienti in trattamento con aripiprazolo, e possibili segni e sintomi di questa condizione possono verificarsi specialmente nei casi di uso

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

Altri medicinali che potenzialmente possono avere effetti sull'azione di aripiprazolo.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono studi specifici e adeguatamente controllati con aripiprazolo in donne in gravidanza. Sono state osservate anomalie congenite; comunque, non può essere stabilita una relazione causale con aripiprazolo.

Studi condotti sugli animali non possono escludere una potenziale tossicità sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3). Le pazienti devono essere informate di informare il medico se sono in gravidanza o stanno pianificando una gravidanza durante il trattamento con aripiprazolo. Date le insufficienti informazioni sulla sicurezza nell'uomo e i le preoccupazioni emerse dagli studi sulla riproduzione animale, questo medicinale non deve essere usato in gravidanza, a meno che il beneficio atteso non giustifichi chiaramente il potenziale rischio per il feto.

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

Allattamento

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

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

Come con altri antipsicotici, i pazienti devono essere avvertiti relativamente all'uso di macchinari pericolosi, compresi i veicoli a motore fino a che non siano ragionevolmente certi che aripiprazolo non li influenzi negativamente. Alcuni pazienti pediatrici con disturbo bipolare di tipo I hanno mostrato un'aumentata incidenza di sonnolenza e di fatica (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Tabella delle reazioni avverse

Tutte le reazioni avverse sono elencate 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). Per ogni gruppo di frequenze, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

La frequenza delle reazioni avverse segnalate durante la fase post-marketing non può essere stabilita poiché i dati derivano da segnalazioni spontanee. Di conseguenza, la frequenza di queste reazioni avverse è indicata come “non nota”.

	Comune	Non comune	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario			Reazione allergica (es. reazione anafilattica, angioedema incluso gonfiore della lingua, edema della lingua, edema del viso, prurito o orticaria)
Patologie endocrine		Iperprolattinemia	Coma diabetico iperosmolare Chetoacidosi diabetica Iperglicemia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diabete mellito	Iperglicemia	Iponatremia Anoressia Perdita di peso Aumento di peso
Disturbi psichiatrici	Insomnia Ansia Irrequietezza	Depressione, Ipersessualità	Tentativo di suicidio, ideazione suicidaria e suicidio riuscito (vedere paragrafo 4.4) Gioco d'azzardo patologico Aggressione Agitazione Nervosismo
Patologie del sistema nervoso	Acatisia Disturbo extrapiramidale Tremore Mal di testa Sedazione Sonnolenza Capogiro	Discinesia tardiva Distonia	Sindrome neurolettica maligna (SNM) Convulsione da grande male Sindrome da serotonina Disturbo dell'eloquio
Patologie dell'occhio	Visione offuscata	Diplopia	Crisi oculogira
Patologie cardiache		Tachicardia	Morte improvvisa inspiegata Torsione di punta Prolungamento dell'intervallo QT Aritmia ventricolare Arresto cardiaco Bradycardia
Patologie vascolari		Ipotensione ortostatica	Tromboembolia venosa (incusi embolia polmonare e trombosi venosa profonda) Ipertensione

			Sincope
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Singhiozzi	Polmonite da aspirazione Laringospasmo Spasmo orofaringeo
Patologie gastrointestinali	Costipazione Dispepsia Nausea Ipersecrezione salivare Vomito		Pancreatite Disfagia Diarrea Fastidio addominale Fastidio allo stomaco
Patologie epatobiliari			Insufficienza epatica Epatite Ittero Alanina Aminotransferasi aumentata (ALT) Aspartato Aminotransferasi aumentata (AST) Gamma Glutamil Transferasi aumentata (GGT) Fosfatasi alcalina aumentata
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea Reazioni di fotosensibilità Alopecia Iperidrosi
Patologie del Sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Rabdomiolisi Mialgia Rigidità
Patologie renali e urinarie			Incontinenza urinaria Ritenzione di urina
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali			Sindrome da astinenza da sostanza d'abuso neonatale (vedere paragrafo 4.6)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Fatica		Disturbo della termoregolazione (es. iponatremia, piresia) Dolore toracico Edema periferico
Esami diagnostici			Glucosio ematico aumentato Emoglobina glicosilata aumentata Fluttuazione del glucosio ematico creatininfosfochinasi aumentata

Descrizione di reazioni avverse particolari

Sintomi extrapiramidali

Schizofrenia - in uno studio a lungo termine controllato, della durata di 52 settimane, i pazienti trattati con aripiprazolo hanno avuto un'incidenza complessivamente inferiore (25,8 %) di sintomi extrapiramidali inclusi parkinsonismo, acatisia, distonia e discinesia, rispetto ai pazienti trattati con aloperidolo (57,3 %). In uno studio a lungo termine, controllato verso placebo, della durata 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, della durata 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. Nella fase di mantenimento di 26 settimane di uno studio a lungo termine controllato con placebo, l'incidenza dei sintomi extrapiramidali è stata del 18,2 % nei pazienti trattati con aripiprazolo e del 15,7% nei pazienti trattati con placebo.

Acatisia

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

Distonia:

Effetto di classe: sintomi di distonia, 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. Un elevato rischio di distonia acuta è stato rilevato in pazienti maschi e gruppi di pazienti di più giovane età.

Prolattina

Negli studi clinici per le indicazioni approvate e nella fase post-marketing, sono stati osservati sia aumento che diminuzione dei livelli di prolattina sierica rispetto ai livelli basali con aripiprazolo (vedere paragrafo 5.1).

Parametri di laboratorio

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

Popolazione pediatrica

Schizofrenia negli adolescenti a partire dai 15 anni di età

In uno studio clinico a breve termine, controllato con placebo, che ha coinvolto 302 adolescenti (13-17 anni) affetti da schizofrenia, la frequenza e il tipo di reazioni avverse sono risultate simili a quelli degli adulti eccetto che per le seguenti reazioni, osservate più frequentemente in adolescenti trattati con aripiprazolo, rispetto agli adulti trattati con aripiprazolo (e più frequentemente che con placebo): sonnolenza/sedazione e disturbi extrapiramidali sono stati osservati molto comunemente ($\geq 1/10$), e bocca secca, aumento dell'appetito ed ipotensione ortostatica sono stati osservati comunemente ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Il profilo di sicurezza in uno studio clinico esteso in aperto, della durata di 26 settimane, è risultato simile a quello osservato nello studio clinico a breve termine, controllato con placebo. Anche il profilo di sicurezza in uno studio a lungo termine, in doppio cieco, controllato con placebo, è risultato simile eccetto che per le seguenti reazioni che sono state segnalate più frequentemente rispetto ai pazienti pediatrici trattati con placebo: calo del peso, insulina ematica aumentata, aritmia e leucopenia sono stati riportati comunemente ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

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

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

Episodi maniacali nel disturbo bipolare di tipo I negli adolescenti a partire dai 13 anni di età

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

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

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

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

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

Trattamento del sovradosaggio

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

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

Emodialisi

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicotici, altri antipsicotici; codice ATC: N05AX12.

Meccanismo d'azione

È stato ipotizzato che l'efficacia di aripiprazolo nella schizofrenia e nel disturbo bipolare di tipo I è mediata da una combinazione di un'attività di parziale agonista sui recettori dopaminergici D_2 e su quelli serotoninergici $5HT_{1A}$ e un'azione antagonista sui recettori serotoninergici $5HT_{2A}$. In modelli animali di iperattività dopaminergica aripiprazolo ha mostrato proprietà antagoniste e proprietà agoniste in modelli animali di ipoattività dopaminergica. *In vitro*, aripiprazolo mostra un'elevata affinità di legame per i recettori dopaminergici D_2 e D_3 , per quelli serotoninergici $5HT_{1A}$ e $5HT_{2A}$ e una moderata affinità per quelli dopaminergici D_4 , per quelli serotoninergici $5HT_{2C}$ e $5HT_7$, quelli alfa-1-adrenergici e quelli istaminici H_1 . Aripiprazolo ha mostrato inoltre una moderata affinità di legame per il sito della ricaptazione della serotonina e una non apprezzabile affinità per i recettori muscarinici. L'interazione con sottotipi recettoriali diversi da quelli dopaminergici e serotoninergici può spiegare alcuni degli altri effetti clinici di 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 D_2/D_3 , al caudato e al putamen, rilevato mediante tomografia a emissione di positroni.

Efficacia e sicurezza clinica

Schizofrenia

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

Aripiprazolo è efficace nel mantenere il miglioramento clinico durante la continuazione della terapia, in pazienti adulti che hanno mostrato una iniziale risposta al trattamento. In uno studio controllato con aloperidolo, la proporzione di pazienti che hanno risposto e mantenuto una risposta al trattamento a 52 settimane, è stata simile in ambedue i gruppi (aripiprazolo 77% e aloperidolo 73%). La percentuale di completamento dello studio è stata significativamente più alta per i pazienti in trattamento con aripiprazolo (43%), rispetto a quelli in trattamento con aloperidolo (30%). Gli attuali punteggi utilizzati nelle scale per la valutazione degli "end-point secondari", inclusi PANSS e la scala di

valutazione della depressione di Montgomery-Asberg, mostrano un miglioramento significativo rispetto ad aloperidolo.

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

Aumento di peso

Negli studi clinici, aripiprazolo non ha mostrato di indurre un aumento di peso clinicamente rilevante. In uno studio multinazionale sulla schizofrenia, in doppio cieco, di 26 settimane, controllato con olanzapina, che ha coinvolto 314 pazienti adulti e nel quale l'end-point primario era l'aumento di peso, un numero significativamente inferiore di pazienti ha avuto un aumento di peso di almeno il 7% rispetto al basale (cioè un aumento di almeno 5,6 kg per un peso medio al basale di ~ 80,5 kg), nei pazienti in trattamento con aripiprazolo (n = 18, o 13% dei pazienti valutabili), in confronto ai pazienti trattati con olanzapina (n = 45, o 33% dei pazienti valutabili).

Parametri lipidici

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

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

Prolattina

I livelli di prolattina sono stati valutati in tutte le sperimentazioni di tutti i dosaggi di aripiprazolo (n = 28.242). L'incidenza di iperprolattinemia o di aumentata prolattina sierica in pazienti trattati con aripiprazolo (0,3 %) è risultata simile a quella del placebo (0,2 %). Per i pazienti che ricevevano aripiprazolo, il tempo mediano di insorgenza era di 42 giorni e la durata mediana era di 34 giorni. L'incidenza di ipoprolattinemia o di ridotta prolattina sierica in pazienti trattati con aripiprazolo era di 0,4 %, rispetto allo 0,02 % per i pazienti trattati con placebo. Per i pazienti che ricevevano aripiprazolo, il tempo mediano di insorgenza era di 30 giorni e la durata mediana era di 194 giorni.

Episodi maniacali nel disturbo bipolare di tipo I

In due studi di 3 settimane, in monoterapia, a dosaggio flessibile, controllati con placebo, in pazienti affetti da disturbo bipolare di tipo I, con episodio maniacale o misto, aripiprazolo ha mostrato 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 mostrato maggiore efficacia rispetto al placebo.

In due studi di 12 settimane, in monoterapia, controllati con placebo o con farmaco attivo, in pazienti affetti da disturbo bipolare di tipo I, con episodio maniacale o misto, con o senza sintomi psicotici, aripiprazolo ha mostrato una efficacia superiore al placebo a 3 settimane ed il mantenimento dell'efficacia a 12 settimane comparabile con quella del litio o di aloperidolo. Inoltre, i dati a 12 settimane hanno mostrato, per aripiprazolo, una percentuale di pazienti in remissione sintomatologica dalla mania in paragonabile a quella di litio o aloperidolo.

In uno studio di 6 settimane, controllato con placebo, in pazienti affetti da disturbo bipolare di tipo I con episodio maniacale o misto, con o senza sintomi psicotici, parzialmente non-responsivi al trattamento con litio o valproato, in monoterapia per 2 settimane a livelli serici terapeutici, l'associazione con aripiprazolo, in terapia aggiuntiva, è risultata avere, nella riduzione dei sintomi maniacali, un'efficacia superiore a litio o valproato, in monoterapia.

In uno studio di 26 settimane, controllato con placebo, seguito da una fase di estensione di 74 settimane, in pazienti maniacali che avevano raggiunto la remissione con aripiprazolo durante una fase di stabilizzazione precedente la randomizzazione, aripiprazolo ha mostrato superiorità rispetto al placebo, nel prevenire la recidiva della fase maniacale bipolare, primariamente nella prevenzione della recidiva a mania, ma non ha mostrato essere superiore al placebo nel prevenire la recidiva in depressione.

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

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

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

Per il braccio in trattamento con l'associazione, i tassi di Kaplan-Meier per la recidiva qualsiasi episodio dell'umore sono stati 16% con aripiprazolo + litio e 18% con aripiprazolo + valproato, rispetto al 45% con placebo + litio e 19% con placebo + valproato.

Popolazione pediatrica

Schizofrenia negli adolescenti

In uno studio di 6 settimane, controllato con placebo, che ha coinvolto 302 pazienti adolescenti schizofrenici (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 sotto-analisi dei pazienti adolescenti di età compresa tra 15 ed 17 anni, che rappresentavano il 74% della popolazione totale arruolata, il mantenimento dell'effetto è stato osservato durante le 26 settimane dello studio clinico di estensione in aperto.

In uno studio di durata da 60 a 89 settimane randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in soggetti adolescenti con schizofrenia (n = 146; età 13-17 anni), vi è stata una differenza statisticamente significativa nel tasso di recidiva dei sintomi psicotici tra il gruppo trattato con aripiprazolo (19,39 %) e quello con placebo (37,50 %). La stima puntuale del rapporto di rischio (hazard ratio, HR) era di 0,461 (intervallo di confidenza al 95 %, 0,242-0,879) nell'intera popolazione. Nelle analisi per sottogruppi

la stima puntuale dell'HR era di 0,495 per i soggetti dai 13 ai 14 anni di età rispetto a 0,454 per i soggetti che avevano un'età compresa tra 15 ed 17 anni. Tuttavia, la stima dell'HR per il gruppo più giovane (13-14 anni) non era accurata, rispecchiando il numero inferiore di soggetti presenti in tale gruppo (aripiprazolo, n = 29; placebo, n = 12), e l'intervallo di confidenza per questa stima (compreso tra 0,151 e 1,628) non ha consentito di trarre conclusioni sulla presenza di un effetto del trattamento. Viceversa, con l'intervallo di confidenza al 95% per l'HR nel sottogruppo più anziano (aripiprazolo, n = 69; placebo, n = 36), compreso tra 0,242 e 0,879, è stato possibile concludere un effetto del trattamento nei pazienti più anziani.

Episodi maniacali in bambini e adolescenti con disturbo bipolare di tipo I

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

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

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

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

--	--	--	--	--	--

^a n = 51 alla Settimana 4

^b n = 46 alla Settimana 4

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

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

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

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

Tic associati alla sindrome di Tourette in pazienti in età pediatrica (vedere paragrafo 4.2)

L'efficacia di aripiprazolo è stata studiata in soggetti in età pediatrica con sindrome di Tourette (aripiprazolo: n = 99, placebo: n = 44) in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 8 settimane, utilizzando un disegno con gruppi di trattamento a dose fissa in base al peso, per un intervallo di dosi compreso tra 5 mg/die e 20 mg/die, con una dose iniziale di 2 mg. I pazienti avevano un'età compresa tra 7 e 17 anni e presentavano un punteggio medio di 30 al Total Tic Score (TTS, punteggio totale dei tic) della Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) al valore basale. Aripiprazolo ha mostrato un miglioramento nella variazione del TTS della YGTSS, tra il valore basale e l'8^a settimana, di 13,35 nel gruppo a bassa dose (5 mg o 10 mg) e di 16,94 nel gruppo a dose elevata (10 mg o 20 mg), rispetto a un miglioramento di 7,09 nel gruppo con placebo.

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

Considerando l'entità dell'effetto del trattamento rispetto al notevole effetto placebo e gli effetti non chiari sulla funzionalità psicosociale, in entrambi questi studi a breve termine non è stata stabilita la rilevanza clinica dei risultati di efficacia. Non sono disponibili dati a lungo termine relativi all'efficacia e alla sicurezza di aripiprazolo in questo disturbo fluttuante.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

Le emivite medie di eliminazione per aripiprazolo sono approssimativamente di 75 ore nei metabolizzatori estensivi di CYP2D6 e approssimativamente di 146 ore nei metabolizzatori lenti di CYP2D6.

La clearance corporea totale di aripiprazolo è di 0,7 ml/min/kg, principalmente attraverso la via epatica.

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

Farmacocinetica in gruppi speciali di pazienti

Popolazione pediatrica

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

Anziani

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

Fumo

Una valutazione farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato effetti clinicamente significativi del fumo sulla farmacocinetica di aripiprazolo.

Razza

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

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

In uno studio a dose singola in soggetti affetti da cirrosi epatica di vario grado (Classi Child-Pugh A, B e C) non è stato evidenziato un effetto significativo della compromissione epatica sulla farmacocinetica di aripiprazolo e di deidro-aripiprazolo, ma lo studio includeva solo 3 pazienti con cirrosi epatica di classe C, numero insufficiente a trarre delle conclusioni sulla loro capacità metabolica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogenicità, tossicità su riproduzione e sviluppo.

Effetti tossicologici significativi sono stati osservati solo a dosi o ad esposizioni ampiamente superiori a quelle massime umane, indicando che questi effetti hanno una rilevanza clinica limitata o nulla. Questi hanno incluso: tossicità adrenocorticale dose-dipendente (accumulo di pigmento lipofuscino e/o perdita di cellule parenchimali), nei ratti dopo 104 settimane a dosi comprese tra 20 e 60 mg/kg/die (da 3 a 10 volte la media di AUC allo stato stazionario -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 di AUC allo stato stazionario -steady state-, alla dose massima raccomandata nell'uomo). La più alta esposizione non carcinogenica nelle femmine di ratto è stata 7 volte l'esposizione umana, alla dose raccomandata.

Una rilevazione aggiuntiva è stata la colelitiasi, come risultato della precipitazione di solfati coniugati degli idrossimetaboliti di aripiprazolo nella bile di scimmia, dopo dosi orali ripetute comprese tra 25 e 125 mg/kg/die (da 1 a 3 volte la media allo stato stazionario -steady state- di AUC alla dose clinica massima raccomandata, o da 16 a 81 volte la dose massima raccomandata nell'uomo espressa in mg/m²). Tuttavia, le concentrazioni di solfati coniugati di idrossiaripiprazolo nella bile umana alla massima dose proposta, 30 mg al giorno, non sono state superiori al 6% delle concentrazioni biliari rilevate nelle scimmie nello studio di 39 settimane e sono ben al di sotto (6 %) dei loro limiti di solubilità *in vitro*.

In studi clinici a 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, aripiprazolo è considerato non genotossico. 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 che fornivano esposizioni

subterapeutiche (sulla base dell'AUC), e nei conigli a dosi che fornivano una esposizione da 3 a 11 volte l'AUC media allo stato stazionario (steady state), alla dose massima clinica raccomandata.

Tossicità materna si è verificata a dosaggi simili a quelli scatenanti la tossicità sullo sviluppo del feto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Amido di mais

Carminio d'indaco lacca d'alluminio (E 132) (solo per il dosaggio da 5 mg)

Idrossipropil cellulosa

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse di Aripiprazolo Aurobindo sono disponibili in confezioni in blister di Poliammide/Alluminio/PVC/Foglio d'alluminio.

Confezioni: 14 e 28 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l., Via San Giuseppe 102, 21047 Saronno (VA)

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

043653017 - " 5 mg compresse " 14 compresse in blister pa/al/pvc/al

043653029 - " 5 mg compresse " 28 compresse in blister pa/al/pvc/al

043653031 - " 10 mg compresse " 14 compresse in blister pa/al/pvc/al

043653043 - " 10 mg compresse " 28 compresse in blister pa/al/pvc/al

043653056 - " 15 mg compresse " 14 compresse in blister pa/al/pvc/al

043653068 - " 15 mg compresse " 28 compresse in blister pa/al/pvc/al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12/05/2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco