

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aripiprazolo Sandoz 5 mg compresse
Aripiprazolo Sandoz 10 mg compresse
Aripiprazolo Sandoz 15 mg compresse
Aripiprazolo Sandoz 20 mg compresse
Aripiprazolo Sandoz 30 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Aripiprazolo Sandoz 5 mg compresse

Ciascuna compressa contiene 5 mg di aripiprazolo.

Eccipiente con effetti noti:

71,02 mg di lattosio monoidrato ogni compressa.

Aripiprazolo Sandoz 10 mg compresse

Ciascuna compressa contiene 10 mg di aripiprazolo.

Eccipiente con effetti noti:

65.97 mg di lattosio monoidrato ogni compressa.

Aripiprazolo Sandoz 15 mg compresse

Ciascuna compressa contiene 15 mg di aripiprazolo.

Eccipiente con effetti noti:

97.75 mg di lattosio monoidrato ogni compressa.

Aripiprazolo Sandoz 20 mg compresse

Ciascuna compressa contiene 20 mg di aripiprazolo.

Eccipiente con effetti noti:

132,33 mg di lattosio monoidrato ogni compressa.

Aripiprazolo Sandoz 30 mg compresse

Ciascuna compressa contiene 30 mg di aripiprazolo.

Eccipiente con effetti noti:

196.50 mg di lattosio monoidrato ogni compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Aripiprazolo Sandoz 5 mg compresse

Compressa di colore blu screziato, di forma rotonda, con diametro approssimativo di 6,0 mm, con "SZ" impresso su un lato e "444" sull'altro lato.

Aripiprazolo Sandoz 10 mg compresse

Compressa di colore rosa screziato, di forma rotonda, con diametro approssimativo di 6,0 mm, con "SZ" impresso su un lato e "446" sull'altro lato.

Aripiprazolo Sandoz 15 mg compresse

Compressa di colore giallo screziato, di forma rotonda, con diametro approssimativo di 7,0 mm, con "SZ" impresso su un lato e "447" sull'altro lato.

Aripiprazolo Sandoz 20 mg compresse

Compressa di colore bianco, di forma rotonda, con diametro approssimativo di 7,8 mm, con "SZ" impresso su un lato e "448" sull'altro lato.

Aripiprazolo Sandoz 30 mg compresse

Compressa di colore rosa screziato, di forma rotonda, con diametro approssimativo di 9,0 mm, con “SZ” impresso su un lato e “449” sull’altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

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

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

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

Popolazione pediatrica

Schizofrenia negli adolescenti a partire da 15 anni di età: la dose raccomandata per Aripiprazolo Sandoz è di 10 mg/die somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti. Il trattamento dovrà essere iniziato con 2 mg (utilizzando un medicinale idoneo contenente aripiprazolo) 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).

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

una dose più alta.

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

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

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

I pazienti più giovani sono a rischio aumentato di riportare eventi avversi associati con aripiprazolo. Perciò, Aripiprazolo Sandoz 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 disturbo autistico: la sicurezza e l'efficacia di Aripiprazolo Sandoz nei bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni di età non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

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

Popolazioni particolari

Insufficienza epatica

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

Insufficienza renale

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

Persone anziane

La sicurezza e l'efficacia di Aripiprazolo Sandoz nel trattamento della schizofrenia o degli episodi maniacali nel Disturbo Bipolare di Tipo I in pazienti con 65 anni di età ed oltre non è stata stabilita. Data la maggiore sensibilità di questa popolazione, quando le condizioni cliniche lo permettono, deve essere considerato un dosaggio di partenza più basso (vedere paragrafo 4.4).

Sesso

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

Stato di fumatore

In accordo alla via metabolica di aripiprazolo non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio

per i fumatori (vedere paragrafo 4.5).

Aggiustamenti posologici dovuti alle interazioni

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

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

Modo di somministrazione

Aripiprazolo Sandoz è per uso orale.

Le compresse orodispersibili o la soluzione orale possono essere utilizzate in alternativa a Aripiprazolo Sandoz da quei pazienti che hanno difficoltà a deglutire Aripiprazolo Sandoz (vedere anche paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Suicidalità

L'insorgenza di comportamento suicidario è inerente alla malattia psicotica e ai disturbi dell'umore e, in alcuni casi, è stato riportato subito dopo l'inizio o il passaggio ad un trattamento antipsicotico, incluso il trattamento con aripiprazolo (vedere paragrafo 4.8). Una più stretta supervisione dei pazienti ad alto rischio deve accompagnare il trattamento antipsicotico.

Alterazioni cardiovascolari

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

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

Prolungamento dell'intervallo QT

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

Discinesia tardiva

In studi clinici della durata di un anno o meno, durante la terapia con aripiprazolo, ci sono state segnalazioni non comuni di discinesia correlata al trattamento. In caso di comparsa di segni e sintomi di discinesia tardiva in pazienti in trattamento con aripiprazolo, si deve considerare la riduzione del

dosaggio o l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.8). Questi sintomi possono peggiorare nel tempo o possono anche manifestarsi dopo la sospensione del trattamento.

Altri sintomi extrapiramidali

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

Sindrome maligna da neurolettici (SNM)

La SNM è un complesso di sintomi potenzialmente fatali associato agli antipsicotici. Negli studi clinici sono stati riportati rari casi di SNM durante il trattamento con aripiprazolo. Manifestazioni cliniche della SNM sono iperpiressia, rigidità muscolare, alterazione dello stato mentale ed evidenze di instabilità autonoma (polso o pressione arteriosa irregolari, tachicardia, diaforesi o disritmia cardiaca). Ulteriori segni possono includere elevata creatin fosfochinasi, mioglobulinuria (rabbdomiolisi) e insufficienza renale acuta. Tuttavia, sono stati riportati, non necessariamente associati a SNM, elevati livelli di creatin fosfochinasi e rabbdomiolisi. Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di SNM, o presenta febbre alta di origine sconosciuta senza ulteriori manifestazioni cliniche di SNM, tutti gli antipsicotici, compreso l'aripiprazolo, devono essere interrotti.

Convulsioni

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

Pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza

Aumentata mortalità

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

Reazioni avverse cerebrovascolari

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

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

Iperglicemia e diabete mellito

In pazienti trattati con antipsicotici atipici, incluso l'aripiprazolo, è stata riportata iperglicemia, in alcuni casi estrema e associata a chetoacidosi 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 aripiprazolo, 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 aripiprazolo e con altri antipsicotici atipici per permettere una comparazione diretta. I pazienti trattati con qualsiasi antipsicotico, incluso l'aripiprazolo, dovranno essere osservati per la comparsa di segni e sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) ed i pazienti con diabete mellito o con

fattori di rischio per diabete mellito dovranno essere controllati regolarmente per un peggioramento del controllo glicemico (vedere paragrafo 4.8).

Ipersensibilità

Reazioni da ipersensibilità caratterizzate da sintomi allergici possono verificarsi con aripiprazolo (vedere paragrafo 4.8).

Aumento di peso

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

Disfagia

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

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

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

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).

Lattosio

Aripiprazolo Sandoz 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.

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

l'effetto di alcuni medicinali antipertensivi.

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

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

Possibilità per altri medicinali di influenzare l'aripiprazolo

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

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

Chinidina e altri inibitori del CYP2D6

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

Ketoconazolo e altri inibitori del CYP3A4

In uno studio clinico 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 forti inibitori del CYP3A4 può causare maggiori concentrazioni plasmatiche di aripiprazolo rispetto a quelle dei metabolizzatori veloci del CYP2D6.

Quando si prende in considerazione la somministrazione concomitante di ketoconazolo o di altri forti inibitori di CYP3A4 con aripiprazolo, i potenziali benefici per il paziente devono superare i rischi potenziali. Nell'eventualità di somministrazione concomitante di ketoconazolo e aripiprazolo, la dose di aripiprazolo deve essere diminuita di circa la metà rispetto alla dose prescritta. Ci si aspetta che altri forti inibitori del CYP3A4, come itraconazolo e gli inibitori della proteasi HIV, abbiano effetti simili e per questo si devono applicare analoghe riduzioni della dose (vedere paragrafo 4.2).

A seguito della interruzione della somministrazione dell'inibitore del CYP2D6 e CYP3A4, il dosaggio di aripiprazolo deve essere aumentato fino a raggiungere il livello precedente l'inizio della terapia di combinazione.

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

Carbamazepina e altri induttori del CYP3A4

A seguito di somministrazione concomitante di carbamazepina, un forte induttore del CYP3A4, e di aripiprazolo orale in pazienti con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo, le medie geometriche della C_{max} e dell'AUC 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.

La dose di aripiprazolo deve essere raddoppiata in caso di somministrazione concomitante di aripiprazolo e carbamazepina. Ci si può aspettare che la somministrazione concomitante di aripiprazolo e altri induttori del CYP3A4 (come rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbital, primidone, efavirenz, nevirapina ed *Hypericum perforatum*) abbiano gli stessi effetti, quindi, devono essere effettuati analoghi aumenti della dose. A seguito dell'interruzione dell'uso dei forti induttori del CYP3A4, il dosaggio di aripiprazolo deve essere ridotto alla dose raccomandata.

Valproato e litio

Quando litio o valproato è stato somministrato contemporaneamente ad aripiprazolo non si sono avute variazioni clinicamente significative delle concentrazioni di aripiprazolo e quindi non sono necessari aggiustamenti della dose quando valproato o litio sono somministrati assieme ad aripiprazolo.

Possibilità per l'aripiprazolo di influenzare altri medicinali

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

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

Sindrome serotoninergica

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

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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

I neonati esposti agli antipsicotici (incluso aripiprazolo) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse che includono sintomi extrapiramidali e/o da astinenza che potrebbero variare in gravità e durata in seguito al parto. Si sono verificate segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria, o disturbi dell'alimentazione. Di conseguenza, i neonati devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafo 4.8).

Allattamento

L'aripiprazolo è escreto nel latte materno. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con aripiprazolo, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

In base ai dati degli studi sulla tossicità riproduttiva, aripiprazolo non ha compromesso la fertilità.

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

Aripiprazolo altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari a causa dei possibili effetti sul sistema nervoso e sulla visione, ad esempio sedazione, sonnolenza, sincope, visione offuscata, diplopia (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Tabella delle reazioni avverse

Le incidenze delle reazioni avverse da farmaco (ADR) associate alla terapia con aripiprazolo sono indicate nella tabella sottostante. La tabella si basa sugli eventi avversi segnalati durante gli studi clinici e/o nell'uso post marketing.

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

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

	Comune	Non comune	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario			Reazione allergica (per es. reazione anafilattica, angioedema comprensivo di gonfiore della lingua, edema della lingua, edema del volto, prurito od orticaria)
Patologie endocrine		Iperprolattinemia	Coma diabetico iperosmolare Chetoacidosi diabetica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diabete mellito	Iperglicemia	Iponatremia Anoressia Peso diminuito Aumento di peso
Disturbi psichiatrici	Insonnia Ansia Irrequietezza	Depressione Ipersessualità	Tentato suicidio, idea suicida e suicidio riuscito (vedere paragrafo 4.4) Gioco d'azzardo patologico <u>Disturbi del controllo degli impulsi</u> <u>Alimentazione incontrollata</u> <u>Compratore compulsivo</u> Poriomania Aggressione Agitazione Nervosismo
Patologie del	Acatisia	Discinesia tardiva	Sindrome neurolettica maligna

	Comune	Non comune	Non nota
sistema nervoso	Disturbo extrapiramidale Tremore Cefalea Sedazione Sonnolenza Capogiro	Distonia	(SNM) Convulsione da grande male Sindrome da serotonina Disturbo del linguaggio
Patologie dell'occhio	Visione offuscata	Diplopia	Crisi oculogira
Patologie cardiache		Tachicardia	Morte inspiegata improvvisa Torsioni di punta Prolungamento dell'intervallo QT Aritmie ventricolari Arresto cardiaco Bradycardia
Patologie vascolari		Ipotensione ortostatica	Tromboembolia venosa (includere 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 amminotransferasi (ALT) aumentata Aspartato amminotransferasi (AST) aumentata Gamma glutamiltransferasi (GGT) aumentata Fosfatasi alcalina aumentata
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea Reazione 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 droga neonatale (vedere paragrafo 4.6)

	Comune	Non comune	Non nota
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento		Disturbo della termoregolazione (per es. ipotermia, piresia) Dolore toracico Edema periferico
Esami diagnostici			Glucosio ematico aumentato Emoglobina glicosilata aumentata Fluttuazione del glucosio ematico Creatin fosfochinasi ematica aumentata

Descrizione di reazioni avverse particolari

Adulti

Sintomi extrapiramidali

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

Episodi maniacali nel Disturbo Bipolare di Tipo I: in uno studio controllato di 12 settimane, l'incidenza dei sintomi extrapiramidali è stata del 23,5 % nei pazienti trattati con aripiprazolo e del 53,3 % nei pazienti trattati con aloperidolo. In un altro studio di 12 settimane, l'incidenza dei sintomi extrapiramidali è stata del 26,6 % nei pazienti trattati con aripiprazolo e del 17,6 % in quelli trattati con litio. In uno studio a lungo termine controllato con placebo, nella fase di mantenimento di 26 settimane, l'incidenza dei sintomi extrapiramidali è stata del 18,2 % nei pazienti trattati con aripiprazolo e del 15,7 % nei pazienti trattati con placebo.

Acatisia

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

Distonia

Effetto di classe: sintomi di distonia, contrazioni anormali prolungate di gruppi muscolari, possono manifestarsi in individui sensibili durante i primi giorni di trattamento. Sintomi distonici includono: spasmo dei muscoli del collo, a volte progressivi fino al restringimento della gola, difficoltà a deglutire, difficoltà di respirazione e/o protrusione della lingua. Mentre questi sintomi possono manifestarsi a bassi dosaggi, gli stessi possono manifestarsi più frequentemente e con maggiore gravità con medicinali antipsicotici di prima generazione ad alta potenza e a dosaggi più alti. Rischio elevato di distonia acuta è stato osservato in pazienti maschi e gruppi di pazienti di più giovane età.

Prolattina

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

Parametri di laboratorio

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

Popolazione pediatrica

Schizofrenia negli adolescenti a partire da 15 anni di età

In uno studio clinico a breve termine, controllato con placebo, su 302 adolescenti (13-17 anni) con schizofrenia, la frequenza e tipo di reazioni avverse sono risultati simili a quelli degli adulti eccetto che per le seguenti reazioni, riportate più frequentemente in adolescenti trattati con aripiprazolo che non negli adulti trattati con aripiprazolo (e più frequentemente rispetto al placebo):

sonnolenza/sedazione e disturbi extrapiramidali sono stati riportati molto comunemente ($\geq 1/10$), e secchezza della bocca, aumento dell'appetito ed ipotensione ortostatica sono stati riportati comunemente ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Il profilo di sicurezza in uno studio clinico di estensione in aperto di 26 settimane è risultato simile a quello osservato nello studio clinico a breve termine, controllato con placebo.

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

Nel gruppo di adolescenti con schizofrenia (13-17 anni) con esposizione fino a 2 anni, l'incidenza di bassi livelli di prolattina sierica è stata nelle femmine (< 3 ng/mL) e nei maschi (< 2 ng/mL) rispettivamente del 29,5 % e del 48,3 %.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gioco d'azzardo patologico, ipersessualità, compratore compulsivo e alimentazione incontrollata o compulsiva possono verificarsi nei pazienti trattati con aripiprazolo (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing, un sovradosaggio accidentale o intenzionale acuto di aripiprazolo da solo è stato identificato in pazienti adulti con dosaggi riportati superiori a 1.260 mg senza alcun esito fatale. I segni e sintomi 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 riportati potenzialmente clinicamente gravi hanno incluso sonnolenza, perdita transitoria di coscienza e sintomi extrapiramidali.

Trattamento del sovradosaggio

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

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

Emodialisi

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

È stato proposto che l'efficacia dell'aripiprazolo nella schizofrenia e nel Disturbo Bipolare di Tipo I è mediata da una combinazione di una attività di parziale agonista sui recettori dopaminergici D₂ e su quelli serotoninergici 5-HT_{1A} e un'azione antagonista sui recettori serotoninergici 5-HT_{2A}. 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 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} e una moderata affinità per quelli dopaminergici D₄, per quelli serotoninergici 5-HT_{2c} e 5-HT₇, quelli alfa1-adrenergici e quelli 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'aripirazolo.

Dosaggi di aripirazolo 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 ¹¹C-raclopride, un ligando per i recettori D₂/D₃, al caudato e al putamen, rilevato mediante tomografia a emissione di positroni.

Efficacia e sicurezza clinica

Adulti

Schizofrenia

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

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

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

Aumento di peso

Negli studi clinici l'aripirazolo non ha mostrato di indurre un aumento di peso clinicamente rilevante. In uno studio multinazionale sulla schizofrenia in doppio cieco di 26 settimane, controllato con olanzapina, che ha coinvolto 314 pazienti adulti e nel quale l'end-point primario era l'aumento di peso, un numero significativamente inferiore di pazienti ha avuto un aumento di peso 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 aripirazolo (n=18, o 13 % dei pazienti valutabili) in confronto ai pazienti trattati con olanzapina (n=45, o 33 % dei pazienti valutabili).

Parametri lipidici

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

Prolattina

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

Episodi maniacali nel Disturbo Bipolare di Tipo I

In due studi di 3 settimane, in monoterapia, a dosaggio flessibile, controllati con placebo, in pazienti

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

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

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

In uno studio di 6 settimane, controllato con placebo, in pazienti affetti da Disturbo Bipolare di Tipo I con episodio maniacale o misto, con o senza sintomi psicotici, parzialmente responsivi al trattamento con litio o valproato, in monoterapia per 2 settimane a livelli serici terapeutici, l'associazione con 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 maniacale, ma non ha dimostrato di essere superiore al placebo nel prevenire la ricaduta in depressione.

In uno studio di 52 settimane, controllato con placebo, in pazienti affetti da Disturbo Bipolare di Tipo I con episodio maniacale o misto che avevano raggiunto la remissione prolungata (Y-MRS e MADRS punteggio totale ≤ 12) con aripiprazolo (da 10 mg/die a 30 mg/die) associato a litio o a valproato per 12 settimane consecutive, l'associazione con aripiprazolo si è dimostrata superiore al placebo con una diminuzione del rischio del 46 % (hazard ratio 0,54) sulla prevenzione delle ricadute per qualsiasi episodio dell'umore e una diminuzione del rischio del 65 % (hazard ratio 0,35) sulla prevenzione delle ricadute maniacali rispetto all'associazione con placebo ma l'associazione non si è dimostrata superiore al placebo sulla prevenzione delle ricadute depressive. L'associazione con aripiprazolo si è dimostrata superiore al placebo nella 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 parziali non-risposte. I pazienti sono stati stabilizzati per almeno 12 settimane consecutive con l'associazione di aripiprazolo e lo stesso stabilizzatore dell'umore.

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

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

Popolazione pediatrica

Schizofrenia negli adolescenti

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

In uno studio di durata da 60 a 89 settimane randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in soggetti adolescenti con schizofrenia (n = 146; età 13-17 anni), vi è stata una differenza statisticamente significativa nel tasso di recidiva dei sintomi psicotici tra i gruppi trattati con aripiprazolo (19,39 %) e placebo (37,50 %). La stima puntuale del rapporto di rischio (hazard ratio, HR) era di 0,461 (intervallo di confidenza al 95 %, 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 a favore di un effetto del trattamento nei pazienti più anziani.

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

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

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

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

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

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

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

pazienti.

Tic 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) alla baseline. Aripiprazolo ha dimostrato un miglioramento nella variazione del TTS della YGTSS tra la baseline 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 all'ingresso. Il gruppo con aripiprazolo ha dimostrato un miglioramento di 14,97 nella variazione del TTS della YGTSS tra la baseline 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 cospicuo effetto placebo e gli effetti non chiari sul funzionamento psicosociale, in entrambi questi studi a breve termine non è stata stabilita la rilevanza clinica dei risultati di efficacia. Non sono disponibili dati a lungo termine relativi all'efficacia e alla sicurezza di aripiprazolo in questo disturbo fluttuante.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

Farmacocinetica in gruppi speciali di pazienti

Anziani

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

Fumo

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

Razza

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

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

dell'AUC allo steady state alla dose massima raccomandata nell'uomo). La più alta esposizione non carcinogenica nelle femmine di ratto è stata 7 volte l'esposizione umana alla dose raccomandata.

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Aripiprazolo Sandoz 5 mg compresse

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Cellulosa microcristallina

Idrossipropil cellulosa

Magnesio stearato

Indigotina (E132) lacca d'alluminio

Aripiprazolo Sandoz 10 mg compresse

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Cellulosa microcristallina

Idrossipropil cellulosa

Magnesio stearato

Ossido di ferro rosso (E172)

Aripiprazolo Sandoz 15 mg compresse

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Cellulosa microcristallina

Idrossipropil cellulosa

Magnesio stearato

Ossido di ferro giallo (E172)

Aripiprazolo Sandoz 20 mg compresse

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Cellulosa microcristallina

Idrossipropil cellulosa

Magnesio stearato

Aripiprazolo Sandoz 30 mg compresse

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Cellulosa microcristallina

Idrossipropil cellulosa

Magnesio stearato

Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Aripiprazolo Sandoz 5 mg, 10 mg, 15 mg e 30 mg compresse

Dopo la prima apertura del flacone: 3 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Aripiprazolo Sandoz 5 mg, 10 mg, 15 mg e 30 mg compresse

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del flacone, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio//alluminio.

Aripiprazolo Sandoz 5 mg, 10 mg, 15 mg e 30 mg compresse

Contenitore per compresse (flacone) in polietilene ad alta densità (HDPE) contenente gel di silice come essiccante e materiale di riempimento.

Confezioni:

Aripiprazolo Sandoz 5 mg, 10 mg, 15 mg e 30 mg compresse

Confezioni blister in astucci: 10, 14, 16, 28, 30, 35, 56, 70 compresse

Confezioni blister (dose unitaria) in astucci: 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 compressa

Confezioni flacone in astucci: 100 compresse

Aripiprazolo Sandoz 20 mg compresse

Confezioni blister in astucci: 14, 28, 49, 56, 98 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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

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

Aripiprazolo Sandoz 5 mg compresse

EU/1/15/1029/001 (10 compresse)
EU/1/15/1029/002 (14 compresse)
EU/1/15/1029/003 (16 compresse)
EU/1/15/1029/004 (28 compresse)
EU/1/15/1029/005 (30 compresse)
EU/1/15/1029/006 (35 compresse)
EU/1/15/1029/007 (56 compresse)
EU/1/15/1029/008 (70 compresse)
EU/1/15/1029/009 (14 x 1 compresse)
EU/1/15/1029/010 (28 x 1 compresse)
EU/1/15/1029/011 (49 x 1 compresse)
EU/1/15/1029/012 (56 x 1 compresse)
EU/1/15/1029/013 (98 x 1 compresse)
EU/1/15/1029/014 (100 compresse)

Aripiprazolo Sandoz 10 mg compresse

EU/1/15/1029/015 (10 compresse)
EU/1/15/1029/016 (14 compresse)
EU/1/15/1029/017 (16 compresse)
EU/1/15/1029/018 (28 compresse)
EU/1/15/1029/019 (30 compresse)
EU/1/15/1029/020 (35 compresse)
EU/1/15/1029/021 (56 compresse)
EU/1/15/1029/022 (70 compresse)
EU/1/15/1029/023 (14 x 1 compresse)
EU/1/15/1029/024 (28 x 1 compresse)
EU/1/15/1029/025 (49 x 1 compresse)
EU/1/15/1029/026 (56 x 1 compresse)
EU/1/15/1029/027 (98 x 1 compresse)
EU/1/15/1029/028 (100 compresse)

Aripiprazolo Sandoz 15 mg compresse

EU/1/15/1029/029 (10 compresse)
EU/1/15/1029/030 (14 compresse)
EU/1/15/1029/031 (16 compresse)
EU/1/15/1029/032 (28 compresse)
EU/1/15/1029/033 (30 compresse)
EU/1/15/1029/034 (35 compresse)
EU/1/15/1029/035 (56 compresse)
EU/1/15/1029/036 (70 compresse)
EU/1/15/1029/037 (14 x 1 compresse)
EU/1/15/1029/038 (28 x 1 compresse)
EU/1/15/1029/039 (49 x 1 compresse)
EU/1/15/1029/040 (56 x 1 compresse)
EU/1/15/1029/041 (98 x 1 compresse)
EU/1/15/1029/042 (100 compresse)

Aripiprazolo Sandoz 20 mg compresse

EU/1/15/1029/043 (14 compresse)
EU/1/15/1029/044 (28 compresse)
EU/1/15/1029/045 (49 compresse)
EU/1/15/1029/046 (56 compresse)

EU/1/15/1029/047 (98 compresse)

Aripiprazolo Sandoz 30 mg compresse

EU/1/15/1029/048 (10 compresse)

EU/1/15/1029/049 (14 compresse)

EU/1/15/1029/050 (16 compresse)

EU/1/15/1029/051 (28 compresse)

EU/1/15/1029/052 (30 compresse)

EU/1/15/1029/053 (35 compresse)

EU/1/15/1029/054 (56 compresse)

EU/1/15/1029/055 (70 compresse)

EU/1/15/1029/056 (14 x 1 compresse)

EU/1/15/1029/057 (28 x 1 compresse)

EU/1/15/1029/058 (49 x 1 compresse)

EU/1/15/1029/059 (56 x 1 compresse)

EU/1/15/1029/060 (98 x 1 compresse)

EU/1/15/1029/061 (100 compresse)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

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

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORI RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenia

Lek S.A.
ul. Domaniewska 50 C
02-672 Warszawa
Polonia

S.C. Sandoz, S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
Târgu Mureş 540472
Romania

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.>

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

IMBALLAGGIO ESTERNO PER IL FLACONE ED ETICHETTA PER IL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aripiprazolo Sandoz 5 mg compresse
aripiprazolo

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa contiene 5 mg di aripiprazolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: lattosio monidrato.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

100 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Usare entro 3 mesi dopo la prima apertura.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

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

EU/1/15/1029/014

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Imballaggio esterno: Aripiprazolo Sandoz 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO-CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO-DATI RESI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO PER I BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aripiprazolo Sandoz 5 mg compresse
aripiprazolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa contiene 5 mg di aripiprazolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: lattosio monidrato.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

10 compresse
14 compresse
16 compresse
28 compresse
30 compresse
35 compresse
56 compresse
70 compresse

14 x 1 compresse
28 x 1 compresse
49 x 1 compresse
56 x 1 compresse
98 x 1 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

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

EU/1/15/1029/001 10 compresse
EU/1/15/1029/002 14 compresse
EU/1/15/1029/003 16 compresse
EU/1/15/1029/004 28 compresse
EU/1/15/1029/005 30 compresse
EU/1/15/1029/006 35 compresse
EU/1/15/1029/007 56 compresse
EU/1/15/1029/008 70 compresse
EU/1/15/1029/009 14 x 1 compresse
EU/1/15/1029/010 28 x 1 compresse
EU/1/15/1029/011 49 x 1 compresse
EU/1/15/1029/012 56 x 1 compresse
EU/1/15/1029/013 98 x 1 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Aripiprazolo Sandoz 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO-CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO-DATI RESI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aripiprazolo Sandoz 5 mg compresse
aripiprazolo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

IMBALLAGGIO ESTERNO PER IL FLACONE ED ETICHETTA PER IL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aripiprazolo Sandoz 10 mg compresse
aripiprazolo

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa contiene 10 mg di aripiprazolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: lattosio monidrato.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

100 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Usare entro 3 mesi dopo la prima apertura.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

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

EU/1/15/1029/028

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Imballaggio esterno: Aripiprazolo Sandoz 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO-CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO-DATI RESI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO PER IL BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aripiprazolo Sandoz 10 mg compresse
aripiprazolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa contiene 10 mg di aripiprazolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: lattosio monidrato.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

10 compresse
14 compresse
16 compresse
28 compresse
30 compresse
35 compresse
56 compresse
70 compresse

14 x 1 compresse
28 x 1 compresse
49 x 1 compresse
56 x 1 compresse
98 x 1 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

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

EU/1/15/1029/015 10 compresse
EU/1/15/1029/016 14 compresse
EU/1/15/1029/017 16 compresse
EU/1/15/1029/018 28 compresse
EU/1/15/1029/019 30 compresse
EU/1/15/1029/020 35 compresse
EU/1/15/1029/021 56 compresse
EU/1/15/1029/022 70 compresse
EU/1/15/1029/023 14 x 1 compresse
EU/1/15/1029/024 28 x 1 compresse
EU/1/15/1029/025 49 x 1 compresse
EU/1/15/1029/026 56 x 1 compresse
EU/1/15/1029/027 98 x 1 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Aripiprazolo Sandoz 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO-CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso>

18. IDENTIFICATIVO UNICO-DATI RESI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aripiprazolo Sandoz 10 mg compresse
aripiprazolo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

IMBALLAGGIO ESTERNO PER IL FLACONE ED ETICHETTA PER IL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aripiprazolo Sandoz 15 mg compresse
aripiprazolo

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa contiene 15 mg di aripiprazolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: lattosio monidrato.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

100 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Usare entro 3 mesi dopo la prima apertura.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

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

EU/1/15/1029/042

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Imballaggio esterno: Aripiprazolo Sandoz 15 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO-CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO-DATI RESI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO PER IL BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aripiprazolo Sandoz 15 mg compresse
aripiprazolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa contiene 15 mg di aripiprazolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: lattosio monidrato.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

10 compresse
14 compresse
16 compresse
28 compresse
30 compresse
35 compresse
56 compresse
70 compresse

14 x 1 compresse
28 x 1 compresse
49 x 1 compresse
56 x 1 compresse
98 x 1 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

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

EU/1/15/1029/029 10 compresse
EU/1/15/1029/030 14 compresse
EU/1/15/1029/031 16 compresse
EU/1/15/1029/032 28 compresse
EU/1/15/1029/033 30 compresse
EU/1/15/1029/034 35 compresse
EU/1/15/1029/035 56 compresse
EU/1/15/1029/036 70 compresse
EU/1/15/1029/037 14 x 1 compresse
EU/1/15/1029/038 28 x 1 compresse
EU/1/15/1029/039 49 x 1 compresse
EU/1/15/1029/040 56 x 1 compresse
EU/1/15/1029/041 98 x 1 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Aripiprazolo Sandoz 15 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO-CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO-DATI RESI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aripiprazolo Sandoz 15 mg compresse
aripiprazolo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO PER I BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aripiprazolo Sandoz 20 mg compresse
aripiprazolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa contiene 20 mg di aripiprazolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: lattosio monidrato.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

14 compresse
28 compresse
49 compresse
56 compresse
98 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

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

EU/1/15/1029/043 14 compresse
EU/1/15/1029/044 28 compresse
EU/1/15/1029/045 49 compresse
EU/1/15/1029/046 56 compresse
EU/1/15/1029/047 98 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Aripiprazolo Sandoz 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO-CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO-DATI RESI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aripiprazolo Sandoz 20 mg compresse
aripiprazolo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

IMBALLAGGIO ESTERNO PER IL FLACONE ED ETICHETTA PER IL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aripiprazolo Sandoz 30 mg compresse
aripiprazolo

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa contiene 30 mg di aripiprazolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: lattosio monoidrato.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

100 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Usare entro 3 mesi dopo la prima apertura.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

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

EU/1/15/1029/061

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Imballaggio esterno: Aripiprazolo Sandoz 30 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO-CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO-DATI RESI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO PER IL BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aripiprazolo Sandoz 30 mg compresse
aripiprazolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa contiene 30 mg di aripiprazolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: lattosio monidrato.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

10 compresse
14 compresse
16 compresse
28 compresse
30 compresse
35 compresse
56 compresse
70 compresse

14 x 1 compresse
28 x 1 compresse
49 x 1 compresse
56 x 1 compresse
98 x 1 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

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

EU/1/15/1029/048 10 compresse
EU/1/15/1029/049 14 compresse
EU/1/15/1029/050 16 compresse
EU/1/15/1029/051 28 compresse
EU/1/15/1029/052 30 compresse
EU/1/15/1029/053 35 compresse
EU/1/15/1029/054 56 compresse
EU/1/15/1029/055 70 compresse
EU/1/15/1029/056 14 x 1 compresse
EU/1/15/1029/057 28 x 1 compresse
EU/1/15/1029/058 49 x 1 compresse
EU/1/15/1029/059 56 x 1 compresse
EU/1/15/1029/060 98 x 1 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Aripiprazolo Sandoz 30 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO-CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO-DATI RESI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aripiprazolo Sandoz 30 mg compresse
aripiprazolo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Aripiprazolo Sandoz 5 mg compresse
Aripiprazolo Sandoz 10 mg compresse
Aripiprazolo Sandoz 15 mg compresse
Aripiprazolo Sandoz 20 mg compresse
Aripiprazolo Sandoz 30 mg compresse

aripiprazolo

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Aripiprazolo Sandoz e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Aripiprazolo Sandoz
3. Come prendere Aripiprazolo Sandoz
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Aripiprazolo Sandoz
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Aripiprazolo Sandoz e a cosa serve

Aripiprazolo Sandoz contiene il principio attivo aripiprazolo e appartiene a un gruppo di medicinali chiamati antipsicotici. Si usa per il trattamento di adulti ed adolescenti a partire da 15 anni di età che sono affetti da una malattia caratterizzata da sintomi come udire, vedere o percepire cose che non siano presenti, sospettosità, convinzioni erranee, discorsi e comportamenti incoerenti e appiattimento delle emozioni. Le persone che presentano questa condizione possono inoltre sentirsi depresse, colpevoli, ansiose o tese.

Aripiprazolo Sandoz si usa per il trattamento di adulti e adolescenti a partire da 13 anni di età che sono affetti da una condizione caratterizzata da sintomi come sentirsi "su di giri", avere eccessiva energia, non aver bisogno di dormire rispetto al solito, parlare molto velocemente con "fuga delle idee" e talvolta grave irritabilità. Inoltre, previene questa condizione negli adulti che hanno risposto al trattamento con Aripiprazolo Sandoz.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Aripiprazolo Sandoz

Non prenda Aripiprazolo Sandoz

- se è allergico all'aripiprazolo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Aripiprazolo Sandoz.

Durante il trattamento con aripiprazolo sono stati segnalati pensieri e comportamenti suicidari. Informi immediatamente il medico se sta avendo qualsiasi pensiero o sensazione autolesionista.

Prima del trattamento con Aripiprazolo Sandoz, informi il medico se soffre di

- elevati livelli di zucchero nel sangue (caratterizzati da sintomi quali sete eccessiva, produzione di grandi quantità di urina, aumento dell'appetito e sensazione di stanchezza) o storia familiare di diabete;
- epilessia (convulsioni) poiché il medico può decidere di monitorarla più strettamente;
- movimenti muscolari involontari, irregolari, soprattutto del viso;
- malattie cardiovascolari (malattie del cuore e della circolazione), storia familiare di malattia cardiovascolare, ictus o attacco ischemico transitorio, anomalie della pressione sanguigna;
- coaguli di sangue o storia familiare di coaguli di sangue, poiché gli antipsicotici sono stati associati alla formazione di coaguli di sangue;
- esperienza precedente di gioco d'azzardo eccessivo;

Se nota che il suo peso sta aumentando, se sviluppa movimenti insoliti, se avverte sonnolenza che interferisce con le normali attività quotidiane, se ha difficoltà a inghiottire o se ha sintomi allergici, informi il medico.

Se lei è un paziente anziano affetto da demenza (perdita di memoria e di altre abilità mentali), lei o chi si prende cura di lei deve informare il medico nel caso in cui lei abbia avuto in passato un ictus o un attacco ischemico transitorio (TIA).

Informi il medico immediatamente se sta pensando di volersi fare del male.

Durante il trattamento con aripiprazolo sono stati riportati ideazione e comportamenti suicidari.

Informi immediatamente il medico se soffre di intorpidimento o rigidità muscolare con febbre alta, sudorazione, stato mentale alterato o battito cardiaco molto accelerato o irregolare.

Informi il medico se lei, i suoi familiari o chi si prende cura di lei, notate che lei sta sviluppando uno stimolo o desiderio di comportarsi in modi per lei insoliti e che non riesce a resistere all'impulso, alla spinta o alla tentazione di compiere certe attività che possono danneggiare lei stesso o gli altri. Tali fenomeni sono chiamati disturbi del controllo degli impulsi e possono includere comportamenti come dipendenza da gioco d'azzardo, alimentazione o spese eccessive, desiderio sessuale insolitamente elevato o preoccupazione dovuta all'aumento di pensieri o di sensazioni sessuali.

Il medico può ritenere necessario aggiustare la dose o interrompere la sua terapia.

Aripiprazolo può causare sonnolenza, abbassamento della pressione sanguigna quando ci si alza in piedi, capogiri e modificazioni della capacità di muoversi e stare in equilibrio, il che può indurre cadute. Fare attenzione, soprattutto se si è anziani o in qualche modo debilitati.

Bambini ed adolescenti

Non usi questo medicinale in bambini e adolescenti d'età inferiore a 13 anni. Non è noto se sia sicuro ed efficace in questi pazienti.

Altri medicinali e Aripiprazolo Sandoz

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi i medicinali ottenuti senza prescrizione medica.

Medicinali che abbassano la pressione sanguigna: Aripiprazolo Sandoz può aumentare l'effetto dei medicinali usati per abbassare la pressione sanguigna. Informi il medico se prende un medicinale per controllare la pressione sanguigna.

- Prendendo Aripiprazolo Sandoz con altri medicinali può significare che il medico necessiterà di cambiare la dose di Aripiprazolo Sandoz o degli altri medicinali. È particolarmente importante informare il medico dei seguenti medicinali:• medicinali per correggere il ritmo cardiaco (ad esempio chinidina, amiodarone, flecainide);• antidepressivi o rimedi erboristici usati per trattare la depressione e l'ansia (ad esempio fluoxetina, paroxetina, venlafaxina, erba di San Giovanni); medicinali antifungini (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo);
- alcuni medicinali per trattare l'infezione da HIV (ad esempio efavirenz, nevirapina, un inibitore

- della proteasi come indinavir, ritonavir);
- anticonvulsivanti usati per trattare l'epilessia (ad esempio carbamazepina, fenitoina, fenobarbital);
- alcuni antibiotici utilizzati per trattare la tubercolosi (rifabutina, rifampicina).

Questi medicinali possono aumentare il rischio di effetti indesiderati o ridurre l'effetto di Aripiprazolo Sandoz. Consulti il medico se accusa qualsiasi sintomo insolito mentre sta prendendo uno qualsiasi di questi medicinali insieme ad Aripiprazolo Sandoz.

I medicinali che aumentano il livello di serotonina sono tipicamente usati in condizioni come depressione, disturbo d'ansia generalizzata, disturbo ossessivo compulsivo (DOC) e fobia sociale, nonché emicrania e dolore:

- triptani, tramadolo e triptofano usati in condizioni come depressione, disturbo d'ansia generalizzata, disturbo ossessivo compulsivo (DOC) e fobia sociale, nonché emicrania e dolore;
- SSRI (ad esempio paroxetina e fluoxetina) usati per depressione, DOC, panico e ansia;
- altri antidepressivi (ad esempio venlafaxina e triptofano) usati nella depressione maggiore;
- triciclici (ad esempio clomipramina e amitriptilina) usati per la malattia depressiva;
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), usata come rimedio erboristico per la depressione lieve;
- antidolorifici (ad esempio tramadolo e petidina) usati per alleviare il dolore;
- triptani (ad esempio sumatriptan e zolmitriptan) usati per il trattamento dell'emicrania.

Questi medicinali possono aumentare il rischio di effetti indesiderati. Consulti il medico se accusa qualsiasi sintomo insolito mentre sta prendendo uno qualsiasi di questi medicinali insieme ad Aripiprazolo Sandoz.

Aripiprazolo Sandoz con cibi, bevande e alcol

Aripiprazolo Sandoz può essere assunto indipendentemente dal cibo.

L'alcol deve essere evitato.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

I seguenti sintomi si possono verificare nei neonati, di madri che hanno usato Aripiprazolo Sandoz nell'ultimo trimestre (ultimi tre mesi di gravidanza): tremore, rigidità e/o debolezza muscolare, sonnolenza, agitazione, problemi respiratori, e difficoltà di alimentazione. Se il bambino presenta uno di questi sintomi può essere necessario contattare il medico.

Se sta prendendo Aripiprazolo Sandoz, il medico discuterà con lei se deve allattare, considerando il beneficio che lei riceve dalla terapia e il beneficio per il bambino derivante dall'allattamento. Una scelta esclude l'altra. Se sta prendendo questo medicinale, discuta con il medico il modo migliore per nutrire il bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Durante il trattamento con questo medicinale possono manifestarsi capogiro e disturbi alla vista (vedere paragrafo 4). Di ciò va tenuto conto nei casi in cui sia necessaria la piena vigilanza, per esempio durante la guida di un veicolo o l'utilizzo di macchinari.

Aripiprazolo Sandoz contiene lattosio

Se il medico le ha detto che lei è intollerante ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Aripiprazolo Sandoz

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata per gli adulti è di 15 mg una volta al giorno. Tuttavia il medico può prescriverle una dose più bassa o più alta fino ad un massimo di 30 mg una volta al giorno.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Questo medicinale può essere iniziato con una dose bassa o utilizzando una formulazione alternativa (soluzione orale – liquida) più adatta rispetto ad Aripiprazolo Sandoz. La dose può aumentare gradualmente fino alla **dose raccomandata per gli adolescenti di 10 mg una volta al giorno.** Tuttavia, il medico può prescriverle una dose più bassa o più alta fino ad un massimo di 30 mg una volta al giorno.

Se ha l'impressione che l'effetto di Aripiprazolo Sandoz sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

Cerchi di prendere Aripiprazolo Sandoz ogni giorno alla stessa ora. Non importa se l'assume con il cibo o no. Assuma sempre la compressa con acqua ingoiandola intera.

Anche se si sente bene, non modifichi o sospenda la dose giornaliera di Aripiprazolo Sandoz senza prima aver consultato il medico.

Se prende più Aripiprazolo Sandoz di quanto deve

Se si dovesse render conto di aver preso più Aripiprazolo Sandoz di quanto le abbia raccomandato il medico (o se qualcun altro avesse preso Aripiprazolo Sandoz), contatti il medico immediatamente. Se non potesse raggiungere il medico, vada al più vicino ospedale e porti con sé la confezione.

I pazienti che hanno preso troppo aripiprazolo hanno avuto i seguenti sintomi:

- battito cardiaco rapido, agitazione/aggressività, problemi nel linguaggio;
- movimenti inusuali (specialmente del viso o della lingua) e livello ridotto di coscienza.

Altri sintomi possono includere:

- stato confusionale acuto, convulsioni (epilessia), coma, una combinazione di febbre, respiro accelerato, sudorazione;
- rigidità muscolare e assopimento o sonnolenza, respiro rallentato, sensazione di soffocamento, pressione sanguigna alta o bassa, alterazioni del ritmo cardiaco.

Contatti immediatamente il medico o l'ospedale se ha uno qualsiasi di questi sintomi.

Se dimentica di prendere Aripiprazolo Sandoz

Se dovesse dimenticare una dose, la prenda appena se ne ricorda ma non ne prenda due nello stesso giorno.

Se smette di prendere Aripiprazolo Sandoz

Non interrompa il trattamento solo perché si sente meglio. È importante continuare a prendere Aripiprazolo Sandoz per l'intero periodo indicato dal medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 10):

- diabete mellito,
- difficoltà nel dormire,
- sentirsi ansiosi,
- sentirsi irrequieti e incapaci di stare fermi, difficoltà a rimanere seduti,
- contrazioni muscolari incontrollabili, movimenti a scatto o contorsioni, irrequietezza alle gambe,
- tremori,
- mal di testa,
- stanchezza,
- sonnolenza,
- sensazione di testa leggera,
- agitazione e visione offuscata,
- ridotto numero di evacuazioni o difficoltà a evacuare,
- cattiva digestione,
- nausea,
- aumentata produzione di saliva,
- vomito,
- sensazione di stanchezza.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 100):

- aumento dei livelli dell'ormone prolattina nel sangue,
- alti livelli di zucchero nel sangue,
- depressione,
- alterazione o aumento dell'interesse sessuale,
- movimenti incontrollabili della bocca, della lingua e degli arti (discinesia tardiva),
- disturbo muscolare che causa movimenti di torsione (distonia),
- visione doppia,
- ritmo cardiaco accelerato,
- abbassamento della pressione arteriosa quando ci si alza in piedi, che provoca capogiro, sensazione di testa leggera o svenimento,
- singhiozzo.

Gli effetti indesiderati che seguono sono stati riportati dall'inizio della commercializzazione di aripiprazolo orale ma la frequenza con la quale si sono verificati non è nota:

- bassi livelli di globuli bianchi,
- bassi livelli di piastrine,
- reazione allergica (per es. gonfiore della bocca, della lingua, del viso e della gola, prurito, orticaria),
- inizio o peggioramento di uno stato diabetico, chetoacidosi (chetoni nel sangue e nell'urina) o coma,
- alti livelli di zucchero nel sangue,
- basso livello di sodio nel sangue;
- perdita dell'appetito (anoressia),
- perdita di peso,
- aumento di peso,
- pensieri di suicidio, tentato suicidio e suicidio,
- sensazione di aggressività
- agitazione,
- nervosismo,
- combinazione di febbre, rigidità muscolare, respiro accelerato, sudorazione, coscienza ridotta e improvvisi cambi di pressione e del ritmo cardiaco, svenimento (sindrome neurolettica maligna),
- convulsioni,
- sindrome serotoninergica (una reazione che può causare sensazione di grande felicità, sonnolenza, goffaggine, irrequietezza, sensazione di essere ubriaco, febbre, sudorazione o rigidità

muscolare),

- disturbi nel parlare,
- bulbi oculari fissati in un'unica posizione
- morte improvvisa inspiegabile,
- battito cardiaco irregolare potenzialmente fatale,
- attacco di cuore,
- battito cardiaco rallentato,
- coaguli di sangue nelle vene, soprattutto nelle gambe (i sintomi comprendono gonfiore, dolore ed arrossamento della gamba), che, attraverso i vasi sanguigni, possono raggiungere i polmoni causando dolore toracico e difficoltà di respirazione (se nota qualcuno di questi sintomi, chiedi immediatamente consiglio al medico);
- pressione arteriosa alta,
- svenimento,
- inalazione accidentale di cibo con rischio di polmonite (infezione dei polmoni),
- spasmo dei muscoli attorno alla laringe,
- infiammazione del pancreas,
- difficoltà a deglutire,
- diarrea,
- disagio addominale,
- disagio allo stomaco,
- insufficienza epatica,
- infiammazione del fegato,
- ingiallimento della pelle e della parte bianca degli occhi,
- casi di valori anormali di esami di funzionalità del fegato;
- eruzione cutanea,
- sensibilità alla luce,
- calvizie,
- sudorazione eccessiva,
- disgregazione anomala dei muscoli che può causare problemi renali,
- dolore muscolare,
- rigidità,
- perdita involontaria di urina (incontinenza),
- difficoltà a urinare,
- sintomi da astinenza nei neonati in caso di esposizione durante la gravidanza,
- erezione prolungata e/o dolorosa,
- difficoltà nel controllare la temperatura corporea interna o condizioni di calore eccessivo,
- dolore al torace,
- gonfiore alle mani, alle caviglie o ai piedi,
- negli esami del sangue: fluttuazione dei livelli dello zucchero nel sangue, emoglobina glicosilata aumentata,
- incapacità di resistere all'impulso, alla spinta o alla tentazione di compiere un'azione che può essere dannosa per lei o per gli altri, che può includere:
 - forte impulso a scommettere in modo eccessivo nonostante gravi conseguenze personali o familiari,
 - interesse sessuale alterato o aumentato e comportamento che causa preoccupazione significativa a lei o agli altri, per esempio un aumento della spinta sessuale,
 - shopping o spese eccessive e incontrollabili,
 - alimentazione incontrollata (mangiare grandi quantità di cibo in un breve periodo di tempo) o alimentazione compulsiva (mangiare più cibo del normale e più di quanto serve a soddisfare il proprio appetito).
 - tendenza ad allontanarsi.

Informi il medico se manifesta uno di questi comportamenti; le spiegherà come gestire o ridurre i sintomi.

In pazienti anziani con demenza, durante l'assunzione di aripiprazolo, sono stati riportati più casi fatali. Inoltre, sono stati riportati casi di ictus o "mini" ictus.

Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini e negli adolescenti

Adolescenti a partire da 13 anni di età hanno avuto effetti indesiderati simili, come frequenza e tipo, a quelli degli adulti, eccetto per sonnolenza, contrazioni muscolari incontrollabili o movimenti a scatto, irrequietezza e stanchezza che sono stati molto comuni (più di 1 paziente su 10) e per dolore nella parte superiore dell'addome, bocca secca, aumento della frequenza cardiaca, aumento di peso, aumento dell'appetito, contrazione muscolare, movimenti incontrollati degli arti e sensazione di vertigine, soprattutto alzandosi da una posizione sdraiata o seduta, che sono stati comuni (più di 1 paziente su 100).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Aripiprazolo Sandoz

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister, sul flacone e sulla scatola dopo "Scad." o "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
Usare entro 3 mesi dopo la prima apertura del flacone.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Aripiprazolo Sandoz

Aripiprazolo Sandoz 5 mg compresse

- Il principio attivo è aripiprazolo. Ciascuna compressa contiene 5 mg di aripiprazolo.
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, amido di mais, cellulosa microcristallina, idrossipropil cellulosa, magnesio stearato, indigotina (E132) lacca d'alluminio.

Aripiprazolo Sandoz 10 mg compresse

- Il principio attivo è aripiprazolo. Ciascuna compressa contiene 10 mg di aripiprazolo.
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, amido di mais, cellulosa microcristallina, idrossipropil cellulosa, magnesio stearato, ossido di ferro rosso (E172).

Aripiprazolo Sandoz 15 mg compresse

- Il principio attivo è aripiprazolo. Ciascuna compressa contiene 15 mg di aripiprazolo.
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, amido di mais, cellulosa microcristallina, idrossipropil cellulosa, magnesio stearato, ossido di ferro giallo.

Aripiprazolo Sandoz 20 mg compresse

- Il principio attivo è aripiprazolo. Ciascuna compressa contiene 20 mg di aripiprazolo.
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, amido di mais, cellulosa microcristallina, idrossipropil cellulosa, magnesio stearato.

Aripiprazolo Sandoz 30 mg compresse

- Il principio attivo è aripiprazolo. Ciascuna compressa contiene 30 mg di aripiprazolo.
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, amido di mais, cellulosa microcristallina, idrossipropil cellulosa, magnesio stearato, ossido di ferro rosso (E172).

Descrizione dell'aspetto di Aripiprazolo Sandoz e contenuto della confezione

Aripiprazolo Sandoz 5 mg compresse

Le compresse di Aripiprazolo Sandoz 5 mg sono di colore blu screziato, di forma rotonda, con diametro approssimativo di 6,0 mm, con "SZ" impresso su un lato e "444" sull'altro lato.

Aripiprazolo Sandoz 10 mg compresse

Le compresse di Aripiprazolo Sandoz 10 mg sono di colore rosa screziato, di forma rotonda, con diametro approssimativo di 6,0 mm, con "SZ" impresso su un lato e "446" sull'altro lato.

Aripiprazolo Sandoz 15 mg compresse

Le compresse di Aripiprazolo Sandoz 15 mg sono di colore giallo screziato, di forma rotonda, con diametro approssimativo di 7,0 mm, con "SZ" impresso su un lato e "447" sull'altro lato.

Aripiprazolo Sandoz 20 mg compresse

Le compresse di Aripiprazolo Sandoz 20 mg sono di colore bianco, di forma rotonda, con diametro approssimativo di 7,8 mm, con "SZ" impresso su un lato e "448" sull'altro lato.

Aripiprazolo Sandoz 30 mg compresse

Le compresse di Aripiprazolo Sandoz 30 mg sono di colore rosa screziato, di forma rotonda, con diametro approssimativo di 9,0 mm, con "SZ" impresso su un lato e "449" sull'altro lato.

Le compresse da 5 mg, 10 mg, 15 mg e 30 mg sono disponibili nelle seguenti confezioni:

Blister in alluminio//alluminio in astucci contenenti 10, 14, 16, 28, 30, 35, 56 o 70 compresse.

Blister in alluminio//alluminio divisibili per dose unitaria in astucci contenenti 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1 o 98 x 1 compresse.

Flacone in HDPE contenente gel di silice come essiccante e materiale di riempimento in astucci contenenti 100 compresse.

Le compresse da 20 mg sono disponibili in blister in astucci contenenti 14, 28, 49, 56 o 98 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

Produttore

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenia

S.C. Sandoz, S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
Târgu Mureş 540472
Romania

Lek S.A.
ul. Domaniewska 50 C
02-672 Warszawa

Polonia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97
regaff.belgium@sandoz.com

България

Regulatory Affairs Department
Representative Office Sandoz d.d.
55 Nikola Vapzarov blvd.
Building 4, floor 4
1407 Sofia, Bulgaria Тел.: + 359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
U Nákladového nádraží 10
CZ-140 00 Praha 4 - Nusle
CZ-130 00 Praha 3
Tel: +420 225 775 111
Tel: +420 221 421
611office.cz@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
variations.nordic@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908 0
E-mail: service@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt105
EE-11312 Tallinn
Tel.: +372 665 2400
Info.ee@sandoz.com

Ελλάδα

Novartis (Hellas) S.A.C.I.
Εθνική Οδός No 1 (12o km)

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialas
Šeimyniškių 3A,
LT 09312 Vilnius
Tel: +370 5 26 36 037
Info.lithuania@sandoz.com

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97
regaff.belgium@sandoz.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Medical Logistics Ltd.
ADC Building, Triq L-Esportaturi
Mriehel, BKR 3000
Malta
Tel: +356 2277 8000
mgatt@medicallogisticsltd.com

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
variations.nordic@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10

Μεταμόρφωση
GR-144 51 Αθήνα
Τηλ: +30210 2811712

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro empresarial Parque Norte
Centro Empresarial Osa Mayor
Edificio Roble
C/Serrano Galvache, N°56
28033 Madrid
Spain

Avda. Osa Mayor, nº 4
28023 (Aravaca) Madrid
EspañaTel: +34 900 456 856
registros.spain@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49 avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: + 33 1 4964 4800

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10000 Zagreb
Tel: + 385 1 2353111
e-mail: upit.croatia@sandoz.com

Ireland

Rowex Ltd.,
Bantry, Co. Cork,
Ireland.
Tel: + 353 27 50077
e-mail: reg@rowa-pharma.ie

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmörk
Tlf: + 45 6395 1000
variations.nordic@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A
Largo Umberto Boccioni 1
I - 21040 Origgio/VA
Tel: + 39 02 96541

Κύπρος

Panayiotis Hadjigeorgiou
31 Yildiz Street, 3042

A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50C
02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 209 70 00
biuro.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E
Taguspark
2740-255 Porto Salvo
Tel: +351 21 924 19 11

România

S.C. Sandoz Pharma Services S.R.L.
Calea Floreasca nr. 169A,
Cladirea A, etaj 1, sector 1,
Bucureşti

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika

Sandoz d.d. organizačná zložka
Žižkova 22B
Galvaniho 15/C
SK-811 02 SK-821 04 Bratislava
Tel: + 421 2 48 200 600
info@sandoz.sk

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Tlf: + 45 6395 1000
variations.nordic@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14

CY-000 00 Town: Limassol
Τηλ: 00357 25372425
hapanicos@cytanet.com.cy

DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
variations.nordic@sandoz.com

Latvija
Sandoz d.d Pārstāvniecība Latvijā
K.Valdemāra iela 33-30
Rīga, LV1010
Tel: + 371 67892006

United Kingdom
Sandoz Limited
Frimley Business Park
Camberley, GU16 7SR, UK
Tel: + 44 1276 698020
uk.regaffairs@sandoz.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Altre fonti d'informazioni

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

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
<DELL'AUTORIZZAZIONE> <DELLE AUTORIZZAZIONI> ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) <del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza> <dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza> (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per aripiprazolo, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) sono le seguenti:

Caduta: i dati disponibili non hanno fornito prove sufficienti a supporto di una netta correlazione causale tra aripiprazolo e questa ADR, ma sono stati identificati 507 casi che hanno segnalato 518 eventi di caduta associati ad Abilify. I 518 eventi includevano 219 eventi seri, 31 dei quali sono risultati fatali. In 87 casi, nell'anamnesi erano presenti fattori di rischio confondenti quali disturbi dell'equilibrio, perdita di coscienza, sincope, sonnolenza, disturbo extrapiramidale, frattura del femore, abuso di alcol, blocco di branca, osteoporosi, artroplastica del ginocchio, chirurgia di fusione vertebrale, incidente da traffico stradale, caduta, attacco ischemico transitorio, accidente cerebrovascolare, traumatismo al capo e demenza a corpi di Lewy, e la terapia concomitante con risperidone, quetiapina fumarato, clonazepam, Latuda, Valium è stata un fattore confondente in 172 casi.

Vi è inoltre qualche prova basata sulla letteratura scientifica secondo cui l'uso di antipsicotici (anche di antipsicotici di seconda generazione come aripiprazolo) si associa a un aumento del rischio di cadute e fratture, soprattutto nella popolazione più anziana. Inoltre, è noto che l'uso di aripiprazolo si associa ad altri ADR che possono predisporre alle cadute, come sonnolenza, sedazione, capogiro o ipotensione.

Le informazioni sul prodotto degli Stati Uniti riportano già dal 2017 un'avvertenza di classe per gli antipsicotici. Il RCP dell'UE di altri antipsicotici atipici contiene già un'avvertenza.

In questo contesto, e vista la gravità delle conseguenze delle cadute, soprattutto negli anziani, il PRAC ritiene di dover raccomandare un aggiornamento delle informazioni sul prodotto che includa un'avvertenza nel paragrafo 4.4 del RCP.

Crisi oculogira: dalle fonti post-marketing sono emerse 20 segnalazioni di crisi oculogira durante l'intervallo (11 serie) e 244 segnalazioni cumulativamente (92 serie). Il PSUR per il marchio leader, Abilify e Abilify Maintena, riunisce i dati relativi alle formulazioni a rilascio immediato e alla sospensione iniettabile a rilascio prolungato. In questo PSUR vi sono 15 segnalazioni spontanee di crisi oculogira (8 serie) nell'intervallo e 223 cumulativamente (78 serie) per le formulazioni orali, rispetto a 5 segnalazioni spontanee di crisi oculogira (3 serie) nell'intervallo e 21 cumulativamente (14 serie) per la sospensione iniettabile a rilascio prolungato. Inoltre, dal database EudraVigilance è stato recuperato almeno un caso di rechallenge positivo, che fa supporre una probabile associazione causale tra uso di aripiprazolo e crisi oculogira. Esistono altre 154 segnalazioni spontanee cumulative di disturbo del movimento oculare, di cui 22 serie. Il paragrafo 4.8 del RCP di Abilify Maintena sospensione iniettabile a rilascio prolungato riporta la crisi oculogira e il FI riporta l'assunzione di una posizione fissa dei globi oculari come effetto indesiderato non comune. Per tutti gli altri prodotti a base di aripiprazolo, la crisi oculogira non viene riportata. Tutte le altre formulazioni si limitano a dichiarare al paragrafo 4.8 che la distonia è un effetto di classe di questo medicinale. Vengono quindi elencati diversi sintomi distonici, inclusi lo spasmo dei muscoli del collo, che a volte evolve in tensione alla gola, difficoltà a deglutire, respirazione difficoltosa e/o protrusione della lingua. In questo paragrafo non vengono citate le alterazioni del movimento oculare. I FI di questi prodotti riportano avvertenze simili per spasmi muscolari, difficoltà a deglutire e respirazione difficoltosa ma, anche in questo caso, non vi è alcun riferimento alle alterazioni del movimento oculare. Dal momento che la distonia è un effetto indesiderato ben noto di questo farmaco, e visto il gran numero di casi segnalati, sembra probabile che aripiprazolo possa causare la crisi oculogira. È probabile che gli operatori sanitari sarebbero in grado di diagnosticare la crisi oculogira come distonia e quindi attribuire ad aripiprazolo questo sintomo, tuttavia è improbabile che i pazienti siano in grado di collegare i movimenti degli occhi a qualcuno degli effetti indesiderati elencati nel FI. Sulla base dei

dati disponibili, questa condizione deve essere elencata in tutte le formulazioni dei prodotti contenenti aripiprazolo.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su aripiprazolo il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio <del medicinale contenente> <dei medicinali contenenti> aripiprazolo sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio.