

EPIDEMIOLOGIA E PSICHIATRIA SOCIALE

An International Journal for
Epidemiology and Psychiatric Sciences

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Epidemiologia e Psichiatria Sociale (EPS), established in 1992 by Michele Tansella, is an international, peer-reviewed journal for Epidemiology and Psychiatric Sciences intended to provide updated data and scientific information to epidemiologists, psychiatrists, psychologists, statisticians and other research and mental health workers primarily concerned with public health and epidemiological and social psychiatry.

Priority is given to original research and systematic reviews about mental health service research, aimed to improve the quality of everyday practice.

EPS in 2005 has been selected for coverage in Social Science Citation Index and Current Contents/Social and Behavioural Sciences.

EPS is published every three months (in March, June, September and December).

Besides **Original Articles** (no more than 4000 words, excluding structured summary, references, tables and figures; no more than a combined total of 7 tables and/or figures) and **Short Articles** (no more than 3000 words, excluding summary, references, tables and figures; no more than a combined total of 3 tables and/or figures) which report empirical findings, EPS publishes invited **Editorials** (no more than 3000 words, excluding references, tables and figures). A non-structured summary is required for Editorials and invited **Special Articles** (no more than 4000 words, excluding structured summary, references, tables and figures; no more than a combined total of 7 tables and/or figures). Both invited Editorials and Special Articles are intended to keep-up with the changing world of epidemiological psychiatry and consider new perspectives.

The Editor will also consider **Methodological Contributions, Systematic Reviews and Meta-analyses** (no more than 4000 words, excluding structured summary, references, tables and figures; no more than a combined total of 7 tables and/or figures). The Section **Instruments** (edited by Mirella Ruggeri) focuses upon scales, questionnaires and other assessment measurements, relevant to epidemiological psychiatric research. Finally, the Section **ABC OF METHODOLOGY** (edited by Corrado Barbui) covers methodological aspects related to the design, conduct, reporting and interpretation of clinical and epidemiological studies. Most ABC OF METHODOLOGY are written in house by the journal's editorial-writing team or commissioned, but spontaneous unsolicited pieces (about 800 words in English, no abstract, 4 key-words, one Table or Figure and up to five references) are welcome. Please send to the Section Editor (corrado.barbui@univr.it) a short outline first, to ensure that a piece on a similar subject has not already been commissioned.

Letters. This is not a Section for correspondence. Papers originally submitted as *Original Articles* may be revised by the Editor and external Assessors and accepted as letters (no more than 2500 words, excluding references; no more than a combined total of 3 tables and/or figures and no more than 20 references. A summary is not required).

Papers for publication should be addressed to the Editor:

Professor Michele Tansella, Department of Medicine and Public Health, Section of Psychiatry and Clinical Psychology, University of Verona, Policlinico G.B. Rossi, Piazzale L.A. Scuro 10, 37134 Verona, Italy
michele.tansella@univr.it

Submissions by email attachments are preferred. Alternatively contributors who wish may send one hard copy of the text, tables and figures, plus an identical copy on computer disk, giving details of format used (e.g. MS Word etc.).

A covering letter should give full mailing, fax and email contact details of the author who will handle correspondence. Submission of a paper will be held to imply that it contains original work that has not been previously published and that it is not being submitted for publication elsewhere. This should be confirmed in the letter of submission. When an article has been accepted for publication, the authors should email their final version or send a copy on computer disk (indicating format used, e.g. Mac/PC, MS Word/Word Perfect, etc.) together with one hard copy of the typescript and good quality copies of all tables, figures, etc. However, the publisher reserves the right to typeset the material by conventional means if an author's disk proves unsatisfactory. The papers published in EPS are protected by copyright and cannot be published elsewhere without written permission given by the Editor and the Publisher.

All contributions (excluding invited Editorials) are accepted for publication after external peer review.

■ MANUSCRIPTS

Submitted manuscripts must be either in English or Italian.

Manuscripts must be typewritten on one side of the paper in double-spacing with wide margins throughout, including references and notes, and all pages consecutively numbered.

Manuscripts in English

The following information must be given on the first page (title sheet): (1) title and short title for running head; (2) authors' names, (3) department(s) in which the work was done, (4) the name of an author to whom correspondence should be sent must be indicated and a full postal address (including phone and fax number, with an international code, as well as e-mail address) given in the footnote. Any acknowledgements should be placed at the end of the text. The second page of all manuscripts should contain a structured summary of the paper, (no longer than 250 words), subdivided into the following sections: *Aim* (main objectives of the work); *Methods* (data sources, criteria of inclusion/exclusion of reviewed papers, etc.), *Results* (most important findings obtained), *Conclusions* (that is directly supported by data). A non-structured summary (no longer than 250 words) is required for Editorials and no summary is required for manuscripts published in section *Instruments*. After the summary, please provide 4 *Key Words* (selected from those included in Thesaurus, PubMed) and a *Declaration of Interest*, in which Authors must declare:

- i. any grants and financial support received for the study;
- ii. any forms of financing (including pharmaceutical company support and any *honoraria* for consultancies or interventions received by each author in the last two years)
- iii. any other involvement that might be considered a conflict of interest in connection with the submitted article.

Manuscripts in Italian

The following information must be given on the first page (title sheet): (1) title and short title for running head (both in English and Italian); (2) authors' names, (3) department(s) in which the work was done, (4) the name

of an author to whom correspondence should be sent must be indicated and a full postal address (including phone and fax number, with an international code, as well as e-mail address) given in the footnote. Any acknowledgements should be placed at the end of the text. The second page of all manuscripts should contain a structured summary of the paper (no longer than 250 words) (both in English and Italian), subdivided into the following sections: *Aim/Scopo* (summarise aims and objectives of the work); *Methods/Metodi* (data sources, criteria of inclusion/exclusion of reviewed papers, etc.); *Results/Risultati* (most important findings obtained), *Conclusions/Conclusioni* (that is directly supported by data). A non-structured summary (no longer than 250 words) is required for Editorials and no summary is required for manuscripts published in section *Instruments*. After the summary, please provide 4 *Key Words* (in English, selected from those included in Thesaurus, PubMed) and a *Declaration of Interest/Dichiarazione di Conflitto di Interessi*, in which Authors must declare:

- i. any grants and financial support received for the study;
- ii. any forms of financing (included pharmaceutical company support and any *honoraria* for consultancies or interventions received by each author in the last two years)
- iii. any other involvements that might be considered a conflict of interest in connection with the submitted article.

All Manuscripts (in English and Italian)

Authors should follow carefully the following instructions:

- divide the manuscript into headings (e.g. for experimental studies: Introduction, Method, Results, Discussion);
- underline in the text words and phrases which should be printed in italics;
- use before decimals a dot rather than a comma (English style) both in the text and in tables and figures (e.g. 0.08);
- cite in the text only the references that are included in the reference list. For articles by a single author, provide the surname and year of publication (e.g.: Reissland, 2000). For the articles published by two authors, provide both surnames, with the symbol '&' between them and the year of publication (e.g.: Evans & Huxley, 2001). For articles by more than two authors, provide only the first name followed by *et al.* and the year of publication (e.g. Atkinson *et al.*, 1997).

If there is more than one reference by the same author(s) in the same year of publication, indicate this with letters a, b, c after year of publication both in the text and in the reference list (e.g.: Jones, 1999a; Jones, 1999b; etc.).

REFERENCES

At the end of the paper, all references should be listed according to the Harvard style. Please follow the instructions below:

Journal articles and publications in press. All the authors must be listed. Indicate the surname(s) followed by the initials of each author, year of publication (in parenthesis), title of article (capital initial letter only for the first word of title), Journal name (not abbreviated and underlined), volume number, first and last pages.

Bridges K., Goldberg D., Evans B. & Sharpe T. (1991). Determinants of somatization in primary care. *Psychological Medicine* 21, 473-483.

Journal Supplement articles. After the author(s), year of publication and title (see above), indicate title of supplement (underlined, capital first letters for all the title's words), editors' initials, journal name (not abbreviated), supplement number, volume number, first and last pages (with symbol pp.).

Martini P., Cecchini M., Corlito G., D'Arco A. & Nascimbeni P. (1985). A model of a single comprehensive mental health service for a catchment area: a community alternative to hospitalisation. In *Focus on the Italian Psychiatric Reform* (eds. C. Perris and D. Kemali), Acta Psychiatrica Scandinavica, Suppl. 316, vol. 71, pp. 95-120.

Chapters from Books. After the author(s), year of publication and title (see above), indicate the title of the book (underlined, capital first letters for all the title's words), authors' and editors' initials, first and last pages (see above), publishers and place of publication (with colon).

Klerman G. & Weissman M. (1989). Continuities and discontinuities in anxiety disorders. In *The Scope of Epidemiological Psychiatry* (ed. P. Williams, G. Wilkinson and K. Rawnsley), pp. 181-195. Routledge: London.

Articles from Conference proceedings, Workshops, etc.

Balestrieri M., Arreghini E., Marino S. & Bellantuono C. (1989). I disturbi emotivi nella medicina di base: una rassegna degli studi epidemiologici nell'area di Verona. In *Atti del 37 Congresso Nazionale della Società Italiana di Psichiatria*, pp. 41-46. CIC Edizioni Internazionali: Roma.

Books and Monographs.

Individual Author(s):

Shepherd M., Cooper B., Brown A. C. & Kalton G. (1966). *Psychiatric Illness in General Practice*. Oxford University Press: Oxford.

Editor(s) :

Cooper B. (ed.) (1987). *Psychiatric Epidemiology. Progress and Prospects*. Croom Helm: London.

Institutional Author:

American Psychiatric Association (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3rd. edition revised). American Psychiatric Association: Washington DC.

E-Journal

Fredrickson B.L. (2000). Cultivating positive emotions to optimise health and well-being. *Prevention & Treatment* [online] 3. Retrieved November 20, 2000, from <http://journals.apa.org/prevention/volume3/pre0030001a.html>

CD-ROMs

Hawking, S.W. (1994). *A Brief History of Time: An Interactive Adventure* [CD-ROM]. Crunch Media: New York..

Web site

GVU's 8th WWW user survey (2000). Retrieved August 8, 2000, from <http://www.cc.gatech.edu/gvu/usersurveys/survey1997-10/>

TABLES AND FIGURES

Only essential figures and tables should be included. Tables should be numbered consecutively in the text in Roman numerals and each typed on a separate sheet after the References section. Titles should be typed above the table. In the text, tables must be cited without abbreviations (e.g. Table I). Figures should be numbered consecutively in the text in Arabic numerals and each typed on a separate sheet after the References section. Each figure should be followed by a legend (title). In the text, tables must be cited without abbreviations (e.g. Figure 1).

GUIDELINES FOR AUTHORSHIP

(International Committee of Medical Journal Editors. *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals*. Philadelphia, PA: ICMJE, 1993)

"All persons designated as authors should qualify for authorship. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content.

Authorship credit should be based only on substantial contributions to 1) conception and design, or analysis and interpretation of data; and to 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and on 3) final approval of the version to be published. Conditions 1, 2, and 3 must all be met. Participation solely in the acquisition of funding or the collection of data does not justify authorship. General supervision of the research group is not sufficient for authorship. Any part of an article critical to its main conclusions must be the responsibility of at least one author. Editors may ask authors to describe what each contributed; this information may be published.

Increasingly, multicentre trials are attributed to a corporate author. All members of the group who are named as authors, either in the authorship position below or in a footnote, should fully meet the above criteria for authorship. Group members who do not meet these criteria should be listed, with their permission, in the Acknowledgements or in an appendix. The order of authorship should be a joint decision of the co-authors. Because the order is assigned in different ways, its meaning cannot be inferred accurately unless it is stated by the authors. Authors may wish to explain the order of authorship in a footnote. In deciding on the order, authors should be aware that many journals limit the number of authors listed in the table of contents and that the U.S. National Library of Medicine (NLM) lists in MEDLINE only the first 24 plus the last author when there are more than 25 authors."

FURTHER INFORMATION CONCERNING PAPERS

ACCEPTED FOR PUBLICATION

Accepted papers will be sent back to the corresponding author by e-mail for corrections and answers to editorial queries. The manuscript should be revised and the final version sent by email to Dr. R. Fianco, Editorial Assistant. The Publishers will send a final proof copy to the corresponding author. Off prints can be ordered when the final proof copy is returned.

Please refer any questions to:

Dr. Renato Fianco,
Editorial Assistant
Telephone: +39 - 045-8126415
Fax: +39 - 045-585871
renato.fianco@univr.it

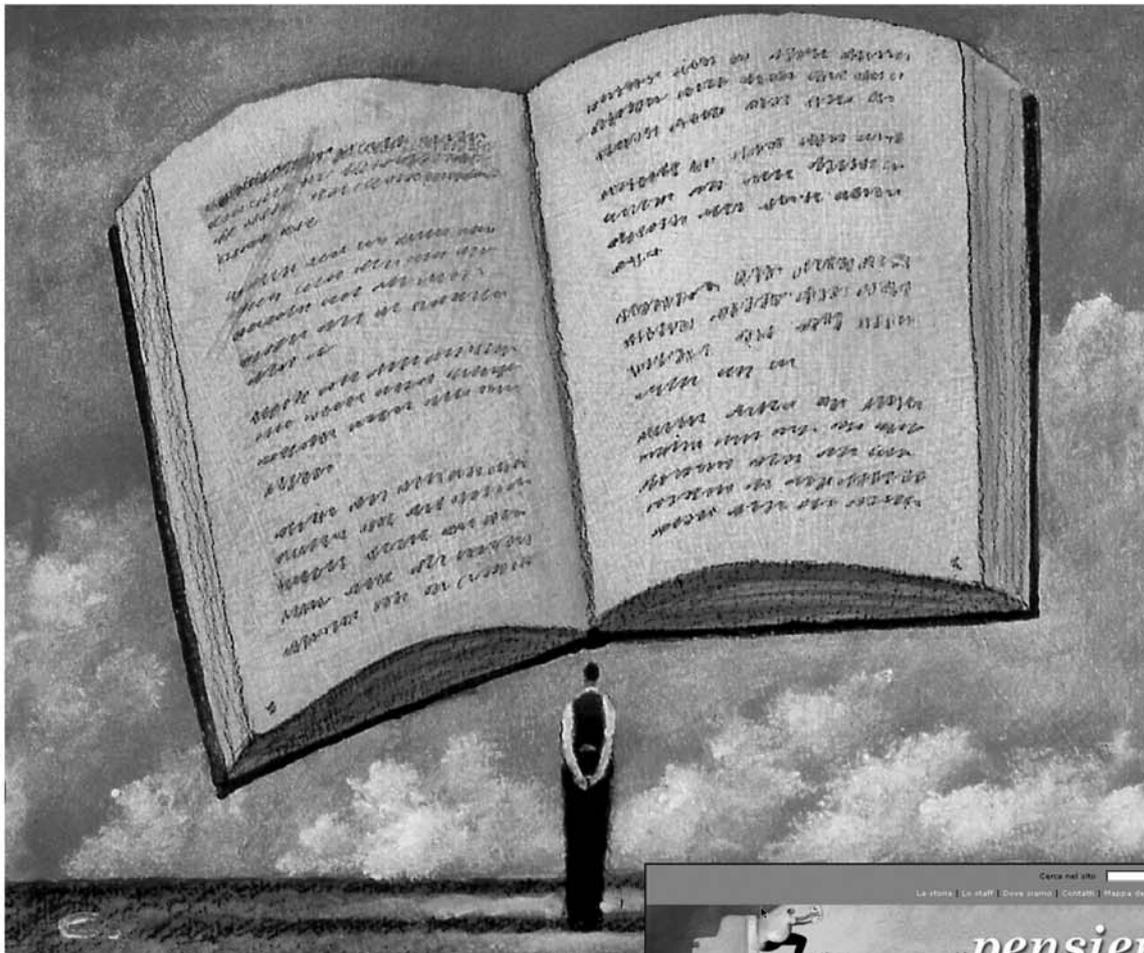
La salute è un diritto di tutti.

Un blog
sulla salute internazionale
con Gavino Maciocco,
Maurizio Marceca,
Enrico Materia, Sabina Nuti,
Walter Ricciardi.

L'importanza
di approfondire.
Il piacere
di condividere.

www.saluteinternazionale.info

Leggere *nel* pensiero



SEGUI VA' PENSIERO

www.vapensiero.info

La newsletter
di informazioni orientate
alla pratica clinica, ogni
mercoledì nella tua e-mail.

il pensiero
scientifico editore

Home | Catalogo | Medicina e internet | Strumenti | Attualità e confronti | Evidence based medicine | VA' Pensiero

Libro del mese
Diete vegetariane, esercizio fisico e salute
Jacopo Berlini, Michela Gallo, Gianpietro Giampietro
€ 13,00

VINCITORE @ CATEGORIA INFORMAZIONE EDITORIA PWI2005 ITALIANWEBAWARDS

In primo piano
17 Ottobre 2006
Dall'apprendimento continuo all'eccellenza
Creare un ambiente lavorativo basato sull'apprendimento continuo è la condizione sine qua non per raggiungere l'eccellenza operativa e clinica. Così afferma la rivista *Hospital & Health Networks*, continua »

18 Ottobre 2006
Pazienti frustranti... e medici frustrati
Problemi tra medico e paziente? Non è sempre colpa del paziente: gli intoppi nel rapporto spesso dipendono dall'atteggiamento dell'operatore sanitario. Ne parla la rivista *BMC Health Services Research*, continua »

18 Ottobre 2006
Attenzione alle meta-analisi sponsorizzate sui farmaci
Le meta-analisi riguardanti farmaci sponsorizzate dalle aziende farmaceutiche devono essere valutate con cautela perché sono meno trasparenti, impongono limiti metodologici meno rigorosi agli studi presi in esame, continua »

Tutte le notizie »

In vetrina

Dalla newsletter...
Brindare alla salute
I vini della Lombardia
Nautico Bonati, epidemiologo clinico, bergamasco, ex imbottigliatore di vino, ci presenta i vini della sua regione.
Etica, salute, equità
Una sanità più vicina ai cittadini
Ignazio Marino, direttore del Centro Italiano del Thomas Jefferson University Hospital di Philadelphia, Presidente della commissione sanità del Senato
Per ricevere ogni settimana la nostra newsletter VA' Pensiero oppure compila il modulo con tutti i tuoi dati e ricevera una guida baseabile in dono.

Appuntamenti
15/20 Ottobre, Montecatone (PR)
VEM Convegno "La Sanità"

VINCITORE @ CATEGORIA INFORMAZIONE EDITORIA PWI2005 ITALIANWEBAWARDS

La giusta informazione,
la conoscenza necessaria.
www.pensiero.it
web basato sulle prove.



Il Pensiero Scientifico Editore

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa di ABILIFY 5 mg compresse contiene 5 mg di aripiprazolo. Eccipienti: 67 mg di lattosio ogni compressa. Ciascuna compressa di ABILIFY 10 mg compresse contiene 10 mg di aripiprazolo. Eccipienti: 62,18 mg di lattosio ogni compressa. Ciascuna compressa di ABILIFY 15 mg compresse contiene 15 mg di aripiprazolo. Eccipienti: 57 mg di lattosio ogni compressa. Ciascuna compressa di ABILIFY 10 mg compresse orodispersibili contiene 10 mg di aripiprazolo. Eccipienti: 2 mg di aspartame (E951) ogni compressa orodispersibile. Ciascuna compressa di ABILIFY 15 mg compresse orodispersibili contiene 15 mg di aripiprazolo. Eccipienti: 3 mg di aspartame (E951) ogni compressa orodispersibile. Ogni ml di ABILIFY 1 mg/ml soluzione orale contiene 1 mg di aripiprazolo. Eccipienti: fruttosio 200 mg/ml, saccarosio 400 mg/ml, metil-paraidrossibenzoato (E218) 1,8 mg/ml, propil-paraidrossibenzoato (E216) 0,2 mg/ml. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso orale. ABILIFY Soluzione orale può essere usato come alternativa a ABILIFY Compresse nei pazienti che hanno difficoltà a deglutire ABILIFY Compresse (vedere paragrafo 5.2). **Schizofrenia:** La dose di partenza raccomandata per ABILIFY è di 10 o 15 mg/die (i.e. 10 o 15 ml di soluzione/die di ABILIFY soluzione orale) con una dose di mantenimento di 15 mg/die somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti. Nel caso di ABILIFY soluzione orale, un misurino calibrato e un contagocce calibrato da 2 ml sono inclusi nella confezione. ABILIFY è efficace ad un dosaggio compreso tra 10 e 30 mg/die (i.e. tra 10 e 30 ml/die di soluzione orale). L'aumento dell'efficacia a dosi maggiori di una dose giornaliera di 15 mg non è stato dimostrato, sebbene alcuni pazienti possono trarre beneficio da una dose maggiore. La dose massima giornaliera non deve superare i 30 mg. **Episodi maniacali:** La dose iniziale raccomandata per ABILIFY è di 15 mg (i.e. 15 ml di soluzione orale/die) somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti, in monoterapia o in associazione (vedere paragrafo 5.1). Alcuni pazienti possono trarre beneficio da una dose più alta. La dose massima giornaliera non deve superare i 30 mg (i.e. 30 mg di soluzione orale/die). **Prevenzione delle ricadute di episodi maniacali nel Disturbo Bipolare di Tipo I:** Per la prevenzione delle ricadute di episodi maniacali in pazienti che sono stati in trattamento con aripiprazolo, 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. La compressa orodispersibile deve essere posta nella bocca, sulla lingua, dove sarà rapidamente dispersa nella saliva. Può essere assunta con o senza liquidi. Rimuovere la compressa orodispersibile intatta dalla bocca è difficile. Data la fragilità della compressa orodispersibile, questa deve essere assunta immediatamente dopo l'apertura del blister. In alternativa, disperdere la compressa nell'acqua e bere la sospensione ottenuta. ABILIFY soluzione orale può essere usato come alternativa ad ABILIFY compresse nei pazienti che hanno difficoltà a deglutire ABILIFY compresse (vedere paragrafo 5.2). Le compresse orodispersibili possono essere utilizzate in alternativa ad ABILIFY compresse da quei pazienti che hanno difficoltà a deglutire ABILIFY compresse (vedere anche paragrafo 5.2). **Bambini ed adolescenti:** non c'è esperienza sull'uso di ABILIFY nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. **Pazienti con disfunzione epatica:** non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata. In pazienti con disfunzione epatica grave, i dati disponibili non sono sufficienti per stabilire delle raccomandazioni. In tali pazienti, il dosaggio dovrà essere gestito con cautela. Comunque, la dose massima giornaliera di 30 mg deve essere usata con cautela in pazienti con disfunzione epatica grave (vedere paragrafo 5.2). **Pazienti con disfunzione renale:** non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con disfunzione renale. **Anziani:** l'efficacia di ABILIFY nel trattamento della schizofrenia e del Disturbo Bipolare di Tipo I in pazienti di 65 anni ed oltre non è stata stabilita. Data la maggiore sensibilità di questa popolazione, quando le condizioni cliniche lo permettono, si deve considerare un dosaggio di partenza più basso (vedere paragrafo 4.4). **Sesso:** non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per pazienti di sesso femminile, in confronto a quelli di sesso maschile (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). **Stato di fumatore:** in accordo alla via metabolica di ABILIFY non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i fumatori (vedere paragrafo 4.5). Quando aripiprazolo viene somministrato contemporaneamente a potenti 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 ad un potente induttore 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).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Durante il trattamento antipsicotico, il miglioramento delle condizioni cliniche del paziente può richiedere da molti giorni ad alcune settimane. I pazienti devono essere strettamente controllati per l'intero periodo. L'insorgenza di comportamento suicidario è inerente alla malattia psicotica e a disturbi dell'umore e, in alcuni casi, è stato riportato subito dopo l'inizio o lo switch di una terapia antipsicotica, incluso il trattamento con aripiprazolo (vedere paragrafo 4.8). Una più stretta supervisione dei pazienti ad alto rischio deve accompagnare la terapia antipsicotica. I risultati di uno studio epidemiologico hanno evidenziato che non c'è un aumentato rischio di suicidabilità con aripiprazolo rispetto ad altri antipsicotici nei pazienti affetti da disturbo bipolare. **Alterazioni cardiovascolari:** aripiprazolo deve essere usato con cautela in pazienti con malattia cardiovascolare nota (storia di infarto del miocardio o malattia ischemica cardiovascolare, insufficienza cardiaca o anomalie della conduzione), disturbo cerebrovascolare, condizioni che possono predisporre all'ipertensione (disidratazione, ipovolemia e trattamento con medicinali antipertensivi) o ipertensione, inclusa accelerata o maligna. **Anomalie della conduzione:** negli studi clinici con aripiprazolo, l'incidenza del prolungamento del tratto QT è stata paragonabile al placebo. Come con altri antipsicotici, aripiprazolo deve essere usato con cautela in pazienti con storia familiare di prolungamento del tratto QT. **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 ABILIFY, si deve considerare la riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia. Questi sintomi possono peggiorare nel tempo o possono anche manifestarsi dopo la sospensione del trattamento. **Sindrome neurolettica maligna (SNM):** la SNM è un complesso di sintomi potenzialmente fatale associato ai medicinali antipsicotici. Negli studi clinici sono stati riportati rari casi di SNM durante il trattamento con aripiprazolo. Manifestazioni cliniche della SNM sono iperpiressia, rigidità muscolare, alterazione dello stato mentale ed evidenze di instabilità autonoma (polso o pressione arteriosa irregolari, tachicardia, diaforesi o disritmia cardiaca). Ulteriori segni possono includere elevata creatin fosfochinasi, mioglobinuria (rabdomiolisi) e insufficienza renale acuta. Tuttavia, sono stati riportati, non necessariamente associati a SNM, elevati livelli di creatin fosfochinasi e rabdomiolisi. Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di SNM, o presenta febbre alta di origine sconosciuta senza ulteriori manifestazioni cliniche di SNM, tutti i medicinali antipsicotici, compreso ABILIFY, 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. **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). **Eventi avversi cerebrovascolari:** negli stessi studi sono stati riportati eventi avversi 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 eventi avversi 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 gli eventi avversi cerebrovascolari. ABILIFY non è approvato per il trattamento di psicosi correlata alla demenza. **Iperglicemia e Diabete Mellito:** in pazienti trattati con farmaci antipsicotici atipici, incluso ABILIFY, è stata riportata iperglicemia, in alcuni casi estrema e associata a ketoacidosi 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 eventi avversi correlati 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 eventi avversi correlati ad iperglicemia in pazienti trattati con ABILIFY e con altri farmaci antipsicotici atipici per permettere una comparazione diretta. I pazienti trattati con qualsiasi farmaco antipsicotico, incluso ABILIFY, dovranno essere osservati per la comparsa di segni e sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) ed i pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per diabete mellito dovranno essere controllati regolarmente per un peggioramento del controllo glicemico. **Aumento di peso:** l'aumento di peso, dovuto a co-morbidity, uso di antipsicotici noti causare aumento di peso, stile di vita mal gestito, si osserva comunemente nei pazienti schizofrenici e con mania bipolare e può condurre a gravi complicazioni. Dopo la commercializzazione, è stato riportato aumento di peso nei pazienti in trattamento con ABILIFY. Quando rilevato, solitamente si trattava di pazienti con fattori di rischio significativi quali storia di diabete, disturbi della tiroide o adenoma pituitario. Negli studi clinici, aripiprazolo non ha mostrato di causare aumento di peso clinicamente rilevante (vedere paragrafo 5.1). **Disfagia:** disturbi della motilità esofagea ed aspirazione sono stati associati con l'uso di farmaci antipsicotici, incluso ABILIFY. Aripiprazolo e gli altri farmaci antipsicotici devono essere usati con cautela in pazienti a rischio di polmonite *ab ingestis*. **Intolleranza:** Le compresse contengono lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficienza della Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. La soluzione orale contiene fruttosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale. La soluzione orale contiene metil-paraidrossibenzoato e propil-paraidrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate). La soluzione orale contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale. **Fenilchetonuria:** Le compresse orodispersibili contengono aspartame, una fonte di fenilalanina che può essere dannosa per persone con fenilchetonuria. **Ipersensibilità:** come con gli altri medicinali,

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

A causa del suo antagonismo sui recettori α_1 -adrenergici, l'aripiprazolo può potenzialmente aumentare l'effetto di alcuni antipertensivi. Dato l'effetto primario dell'aripiprazolo sul sistema nervoso centrale, si deve esercitare cautela quando è assunto in combinazione con alcol o con altri medicinali ad azione centrale con effetti indesiderati sovrapponibili come la sedazione (vedere paragrafo 4.8). Si deve prestare cautela nel somministrare aripiprazolo contemporaneamente a medicinali noti causare prolungamento del tratto QT o squilibrio elettrolitico.

Possibilità per altri medicinali di influenzare ABILIFY L'H2 antagonista famotidina, un bloccante dell'acidità gastrica, riduce il tasso di assorbimento dell'aripiprazolo ma si ritiene che tale effetto non sia clinicamente rilevante. L'aripiprazolo è metabolizzato attraverso diverse vie che coinvolgono gli enzimi CYP2D6 e CYP3A4 ma non gli enzimi CYP1A. Di conseguenza, non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i fumatori. In uno studio clinico in soggetti sani, un forte inibitore del CYP2D6 (chinidina) ha aumentato l'AUC dell'aripiprazolo del 107% mentre la C_{max} è rimasta invariata. L'AUC e la C_{max} del deidro-aripiprazolo, il metabolita attivo, sono diminuiti rispettivamente del 32% e del 47%. Nell'eventualità di somministrazione concomitante di ABILIFY e chinidina, il dosaggio di ABILIFY deve essere diminuito di circa la metà rispetto al dosaggio prescritto. Ci si aspetta che altri potenti inibitori del CYP2D6, come fluoxetina e paroxetina, abbiano effetti simili e per questo si dovranno applicare analoghe riduzioni del dosaggio. In uno studio clinico con soggetti sani, un forte inibitore del CYP3A4 (ketoconazolo) ha aumentato l'AUC e la C_{max} rispettivamente del 63% e del 37%. L'AUC e la C_{max} del deidro-aripiprazolo sono aumentate rispettivamente del 77% e del 43%. Nei metabolizzatori lenti del CYP2D6, l'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 può causare maggiori concentrazioni plasmatiche di aripiprazolo rispetto a quelle dei metabolizzatori veloci del CYP2D6. Quando si prende in considerazione la somministrazione concomitante di ketoconazolo o di altri potenti inibitori di CYP3A4 con ABILIFY, i potenziali benefici per il paziente devono superare i rischi potenziali. Nell'eventualità di somministrazione concomitante di ketoconazolo e ABILIFY, il dosaggio di ABILIFY deve essere diminuito di circa la metà rispetto al dosaggio prescritto. Ci si aspetta che altri potenti inibitori del CYP3A4, come itraconazolo e gli inibitori della proteasi HIV, abbiano effetti simili e per questo si devono applicare analoghe riduzioni del dosaggio. A seguito della interruzione della somministrazione dell'inibitore del CYP2D6 e 3A4, il dosaggio di ABILIFY deve essere aumentato fino a raggiungere il livello precedente l'inizio della terapia di combinazione. Quando deboli inibitori del CYP3A4 (per es. diltiazem o escitalopram) o del CYP2D6 sono usati contemporaneamente ad ABILIFY, si possono verificare modesti incrementi delle concentrazioni di aripiprazolo. A seguito di somministrazione concomitante di carbamazepina, un potente induttore del CYP3A4, le medie geometriche della C_{max} e dell'AUC dell'aripiprazolo sono risultate rispettivamente più basse del 68% e del 73%, rispetto a quando l'aripiprazolo (30 mg) è stato somministrato da solo. Analogamente, per quanto riguarda deidro-aripiprazolo, le medie geometriche della C_{max} e dell'AUC dopo somministrazione concomitante di carbamazepina sono risultate rispettivamente più basse del 69% e del 71%, rispetto a quelle rilevate a seguito di trattamento con aripiprazolo da solo. Il dosaggio di ABILIFY deve essere raddoppiato in caso di somministrazione concomitante di ABILIFY e carbamazepina. Ci si può aspettare che altri potenti induttori del CYP3A4 (come rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbital, primidone, efavirenz, nevirapina ed *Hypericum perforatum*) abbiano gli stessi effetti, quindi, devono essere effettuati analoghi aumenti del dosaggio. A seguito dell'interruzione dell'uso dei potenti induttori del CYP3A4, il dosaggio di ABILIFY deve essere ridotto al dosaggio raccomandato. Quando litio e valproato sono stati somministrati contemporaneamente ad aripiprazolo non si sono avute variazioni clinicamente significative delle concentrazioni di aripiprazolo. **Possibilità per ABILIFY di influenzare altri medicinali:** In studi clinici, dosaggi di 10-30 mg/die di aripiprazolo non hanno mostrato di avere effetti significativi sul metabolismo dei substrati del CYP2D6 (rapporto destrometorfano/3-metossimorfina), 2C9 (warfarin), 2C19 (omeprazolo) e 3A4 (destrometorfano). Inoltre, aripiprazolo e deidro-aripiprazolo non hanno mostrato di potere potenzialmente alterare l'attività metabolica *in vitro* mediata dal CYP1A2. Perciò, si ritiene improbabile che l'aripiprazolo possa causare interazioni farmacologiche di rilevanza clinica mediate da questi enzimi. Quando aripiprazolo è stato somministrato contemporaneamente a valproato o litio, non si sono avute variazioni clinicamente significative delle concentrazioni di questi ultimi.

4.6 Gravidanza ed allattamento

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

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Comunque, come con altri antipsicotici, i pazienti devono essere avvertiti circa l'uso di macchinari pericolosi, compresi i veicoli a motore fino a che non siano ragionevolmente certi che l'aripiprazolo non li influenzi negativamente.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati si sono manifestati più spesso ($\geq 1/100$) rispetto al placebo, o sono stati identificati come reazioni avverse con possibile rilevanza medica (*). La sottostante frequenza è descritta utilizzando la seguente convenzione: comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Patologie cardiache

Non comuni: tachicardia*

Patologie del sistema nervoso

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

Patologie dell'occhio

Comuni: visione sfocata

Patologie gastrointestinali

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

Patologie vascolari

Non comuni: ipotensione ortostatica*

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: affaticamento

Disturbi psichiatrici

Comuni: irrequietezza, insonnia, ansia

Non comuni: depressione*

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 aripiprazolo (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 aripiprazolo. In un altro studio di 12 settimane, l'incidenza dei sintomi extrapiramidali è stata del 26,6% nei pazienti trattati con aripiprazolo e del 17,6% in quelli trattati con litio. In uno studio a lungo termine controllato con placebo, nella fase di mantenimento di 26 settimane, l'incidenza dei sintomi extrapiramidali è stata del 18,2% nei pazienti trattati con aripiprazolo e del 15,7% nei pazienti trattati con placebo. In studi controllati con placebo, l'incidenza dell'acatisia in pazienti con disturbo bipolare è stata del 12,1% con aripiprazolo e del 3,2% con placebo. Nei pazienti con schizofrenia l'incidenza dell'acatisia è stata del 6,2% con aripiprazolo e del 3,0% con placebo. Il confronto tra aripiprazolo e placebo circa la proporzione di pazienti che hanno mostrato alterazioni dei parametri routinari di laboratorio di potenziale significato clinico non ha mostrato differenze importanti dal punto di vista medico. Innalzamenti del CPK (creatin fosfochinasi), generalmente transitori ed asintomatici, sono stati osservati nel 3,5% dei pazienti trattati con aripiprazolo in confronto al 2,0% dei pazienti ai quali era stato somministrato placebo. **Altri risultati** Effetti indesiderati notoriamente associati alla terapia antipsicotica e riportati anche durante il trattamento con aripiprazolo hanno compreso sindrome neurolettica maligna, discinesia tardiva, convulsioni, eventi avversi cerebrovascolari ed aumentata mortalità in pazienti anziani con demenza, iperglicemia e diabete mellito (vedere paragrafo 4.4). **Esperienza post-marketing** I seguenti eventi avversi sono stati riportati durante la vigilanza post-marketing. La frequenza di questi eventi è considerata non conosciuta (non può essere stimata dai dati disponibili).

Esami diagnostici:

incremento della creatin fosfochinasi, incremento dei livelli di glucosio nel sangue, fluttuazione dei livelli di glucosio nel sangue, incremento dell'emoglobina glicosilata

Patologie cardiache:

prolungamento del tratto QT, aritmia ventricolare, morte improvvisa inspiegabile, arresto cardiaco, torsione di punta, bradicardia



Patologie del sistema emolinfopoietico:	leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
Patologie del sistema nervoso:	disturbi del linguaggio, Sindrome Neurolettica Maligna (SNM), crisi tonico-clonica generalizzata (grande male)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:	spasmo orofaringeo, laringospasmo, polmonite <i>ab ingestis</i>
Patologie gastrointestinali:	pancreatite, disfagia, disagio addominale, disagio allo stomaco, diarrea
Patologie renali e urinarie:	incontinenza urinaria, ritenzione urinaria
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:	rash, reazioni di fotosensibilità, alopecia, iperidrosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:	rabdomiolisi, mialgia, rigidità
Patologie endocrine:	iperglicemia, diabete mellito, chetoacidosi diabetica, coma iperosmolare diabetico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione:	aumento di peso, diminuzione di peso, anoressia, iposodiemia
Patologie vascolari:	sincope, ipertensione, eventi tromboembolici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:	disturbo nella regolazione della temperatura corporea (per es. ipotermia, piresia), dolore toracico, edema periferico
Disturbi del sistema immunitario:	reazioni allergiche (per es. reazioni anafilattiche, angioedema inclusi gonfiore della lingua, edema della lingua, edema facciale, prurito o orticaria)
Patologie epatobiliari:	ittero, epatite, incremento dell'alanina aminotransferasi (ALT), incremento dell'aspartato aminotransferasi (AST), incremento della gamma glutamiltransferasi (GGT), incremento della fosfatasi alcalina
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:	priapismo
Disturbi psichiatrici:	agitazione, nervosismo, tentato di suicidio, ideazione suicidaria e suicidio completo (vedere paragrafo 4.4)

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antipsicotici, codice ATC: N05-AX12 È stato proposto che l'efficacia dell'aripiprazolo nella schizofrenia e nel Disturbo Bipolare di Tipo I è mediata da una combinazione di una attività di parziale agonista sui recettori dopaminergici D2 e su quelli serotoninergici 5HT1a e un'azione antagonista sui recettori serotoninergici 5HT2a. In modelli animali di iperattività dopaminergica l'aripiprazolo ha mostrato proprietà antagoniste e quelle agoniste in modelli animali di ipoattività dopaminergica. *In vitro*, l'aripiprazolo mostra un'elevata affinità di legame per i recettori dopaminergici D2 e D3, per quelli serotoninergici 5HT1a e 5HT2a e una moderata affinità per quelli dopaminergici D4, per quelli serotoninergici 5HT2c e 5HT7, quelli 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'aripiprazolo. Dosaggi di aripiprazolo compresi tra 0,5 e 30 mg somministrati una volta al giorno a soggetti sani per 2 settimane hanno prodotto una riduzione dose-dipendente del legame del ¹¹C-raclopide, un ligando per i recettori D2/D3, al caudato e al putamen, rilevato mediante tomografia a emissione di positroni. **Ulteriori informazioni sugli studi clinici Schizofrenia:** In tre studi clinici a breve termine (da 4 a 6 settimane) controllati con placebo che hanno coinvolto 1.228 pazienti schizofrenici che presentavano sintomi positivi o negativi, l'aripiprazolo è stato associato a miglioramenti più ampi, statisticamente significativi nei sintomi psicotici rispetto al placebo. ABILIFY è efficace nel mantenere il miglioramento clinico durante la continuazione della terapia in pazienti che hanno mostrato una risposta al trattamento iniziale. In uno studio controllato con aloperidolo, la proporzione dei pazienti che rispondono e che mantengono una risposta al trattamento a 52 settimane è stata simile in ambedue i gruppi (aripiprazolo 77% e aloperidolo 73%). L'indice totale di completamento dello studio è stato significativamente più alto per i pazienti in trattamento con aripiprazolo (43%) che per quelli in trattamento con aloperidolo (30%). 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'alooperidolo. In uno studio di 26 settimane controllato con placebo in pazienti con schizofrenia cronica stabilizzata, il gruppo aripiprazolo ha avuto una riduzione significativamente maggiore nella percentuale di ricadute, 34% nel gruppo aripiprazolo e 57% nel gruppo placebo. **Aumento di peso:** negli studi clinici l'aripiprazolo non ha mostrato di indurre un aumento di peso clinicamente rilevante. In uno studio multinazionale sulla schizofrenia in doppio cieco di 26 settimane, controllato con olanzapina, che ha coinvolto 314 pazienti e nel quale l'end-point primario era l'aumento di peso, un numero significativamente inferiore di pazienti ha avuto un aumento di peso di almeno il 7% rispetto al basale (cioè un aumento di almeno 5,6 chili per un peso medio al basale di - 80,5 kg) nei pazienti in trattamento con aripiprazolo (N= 18, o 13% dei pazienti valutabili) in confronto ai pazienti trattati con olanzapina (N= 45, o 33% dei pazienti valutabili). **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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La compressa orodispersibile di aripiprazolo è bioequivalente alle compresse di aripiprazolo, con velocità e grado di assorbimento simili. Le compresse orodispersibili di aripiprazolo possono essere utilizzate in alternativa alle compresse di aripiprazolo. **Absorbimento** 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. **Metabolismo** L'aripiprazolo è ampiamente metabolizzato dal fegato, principalmente attraverso tre percorsi di biotrasformazione: deidrogenazione, idrossilazione e N-dealchilazione. Sulla base degli studi *in vitro*, gli enzimi CYP3A4 e CYP2D6 sono responsabili per la deidrogenazione e per l'idrossilazione dell'aripiprazolo, e la N-dealchilazione è catalizzata da CYP3A4. L'aripiprazolo è la molecola predominante nella circolazione sistemica. Allo steady state,

deidro-aripiprazolo, il metabolita attivo, rappresenta circa il 40% dell'AUC dell'aripiprazolo nel plasma. **Eliminazione** Le emivite medie di eliminazione per l'aripiprazolo sono approssimativamente di 75 ore nei forti metabolizzatori del CYP2D6 e approssimativamente di 146 ore nei metabolizzatori deboli del CYP2D6. La clearance totale corporea dell'aripiprazolo è di 0,7 ml/min/kg, primariamente per via epatica. Dopo una singola dose orale di ¹⁴C-aripiprazolo marcato, approssimativamente il 27% della radioattività somministrata è stata ritrovata nelle urine e approssimativamente il 60% nelle feci. Meno dell'1% dell'aripiprazolo immutato è risultato escreto nelle urine e approssimativamente il 18% è stato ritrovato immutato nelle feci. **Soluzione orale:** Aripiprazolo è ben assorbito quando somministrato oralmente in forma di soluzione. A dosi equivalenti, il picco delle concentrazioni plasmatiche di aripiprazolo (C_{max}) come soluzione è stato a volte più elevato ma l'esposizione sistemica (AUC) era equivalente alle compresse. In uno studio di biodisponibilità relativa su soggetti sani, confrontando la farmacocinetica di 30 mg di aripiprazolo come soluzione orale e 30 mg di aripiprazolo come compresse, il rapporto dei valori medi geometrici della C_{max} è stato del 122% (N = 30). La farmacocinetica della dose singola di aripiprazolo è stata lineare e dose-proporzionale. **Farmacocinetica in gruppi speciali di pazienti Anziani** Non ci sono differenze nella farmacocinetica dell'aripiprazolo tra soggetti sani anziani e giovani adulti né c'è stato alcun effetto rilevabile dell'età nell'analisi farmacocinetica di popolazione su pazienti schizofrenici. **Sesso** Non ci sono differenze nella farmacocinetica dell'aripiprazolo tra uomini e donne sani né è stato rilevato alcun effetto del sesso nell'analisi della farmacocinetica in una popolazione di pazienti schizofrenici. **Fumo e Razza** Una valutazione farmacocinetica di popolazione non ha rivelato evidenze di differenze clinicamente significative correlate alla razza o effetti del fumo sulla farmacocinetica dell'aripiprazolo. **Malattia renale** Le caratteristiche farmacocinetiche dell'aripiprazolo e del deidro-aripiprazolo sono risultate simili nei pazienti con grave malattia renale rispetto a soggetti giovani sani. **Malattia epatica** In uno studio a dose singola in soggetti con vari gradi di cirrosi epatica (Classi Child-Pugh A, B e C) non è stato mostrato un effetto significativo della disfunzione epatica sulla farmacocinetica dell'aripiprazolo e del deidro-aripiprazolo, ma lo studio includeva solo 3 pazienti con cirrosi epatica di classe C, che non è sufficiente a trarre delle conclusioni sulla sua capacità metabolica.



5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati di sicurezza non-clinici non hanno rivelato pericoli specifici per l'uomo sulla base degli studi farmacologici convenzionali di sicurezza, di tossicità a dosi ripetute, di genotossicità, di potenziale cancerogenico, e di tossicità per la riproduzione. Effetti significativi dal punto di vista della tossicità sono stati osservati solo a dosi o ad esposizioni ampiamente superiori a quelle massime umane indicando che questi effetti hanno una rilevanza clinica limitata o nulla. Queste hanno incluso: tossicità adrenocorticale dose-dipendente (accumulo di pigmento lipofuscinico e/o perdita di parenchima cellulare) nei ratti dopo 104 settimane a dosi compresse tra 20 e 60 mg/kg/die (da 3 a 10 volte la media dell'AUC allo steady state alla dose massima raccomandata nell'uomo) e aumento di carcinomi della corteccia surrenale e carcinomi in combinazione con adenomi adrenocorticali in femmine di ratto a 60 mg/kg/die (10 volte la media dell'AUC allo steady state alla dose massima raccomandata nell'uomo). La più alta esposizione non carcinogena nelle femmine di ratto è stata 7 volte l'esposizione umana alla dose raccomandata. Un reperto aggiuntivo è stata la litiasi biliare come risultato della precipitazione dei solfoconiugati degli idrossimetaboliti dell'aripiprazolo nella bile di scimmia dopo dosi orali ripetute compresse tra 25 e 125 mg/kg/die (da 1 a 3 volte la media allo steady state dell'AUC alla dose clinica massima raccomandata o da 16 a 81 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in mg/m²). Tuttavia, le concentrazioni di solfoconiugati dell'idrossiaripiprazolo nella bile umana alle massime dosi proposte, 30 mg al giorno, non sono state superiori al 6% delle concentrazioni biliari rilevate nelle scimmie nello studio di 39 settimane e sono ben al di sotto (6%) dei loro limiti di solubilità *in vitro*. Sulla base dei risultati di una serie completa di test standard di genotossicità, l'aripiprazolo è considerato non genotossico. L'aripiprazolo non ha influenzato la fertilità negli studi di tossicità riproduttiva. Sono stati osservati segni di tossicità sullo sviluppo, compresi una ritardata ossificazione fetale dose dipendente e possibili effetti teratogeni, nei ratti a dosi risultanti da esposizioni subterapeutiche (sulla base dell'AUC) e nei conigli a dosi risultanti da una esposizione da 3 a 11 volte l'AUC media allo steady state alla dose massima clinica raccomandata. Tossicità materna si è verificata a dosaggi simili a quelli scatenanti la tossicità dello sviluppo del feto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni. Dopo la prima apertura della soluzione orale: 6 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. La soluzione orale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

ABILIFY 5 mg compresse, ABILIFY 10 mg compresse e ABILIFY 15 mg compresse: Blister di alluminio divisibili per dose unitaria da 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 compresse. ABILIFY 10 mg compresse orodispersibili e ABILIFY 15 mg compresse orodispersibili: Astuccio da 14 x 1 compresse in blister di alluminio crudo divisibile per dose unitaria. Astuccio da 28 x 1 compresse in blister di alluminio crudo divisibile per dose unitaria. Astuccio da 49 x 1 compresse in blister di alluminio crudo divisibile per dose unitaria. ABILIFY soluzione orale: Flaconi in PET, contenenti ciascuno 50, 150 o 480 ml di prodotto, con chiusura a prova di bambino in polipropilene. Ogni confezione contiene un flacone e sia un misurino calibrato in polipropilene che un contagocce calibrato in polipropilene polietilene a bassa densità. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 4 giugno 2004.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Abilify 5 mg: Agosto 2008

Abilify 10 mg: Agosto 2008

Abilify 15 mg: Agosto 2008

Abilify Compresse Orodispersibili 10 mg: Agosto 2008

Abilify Compresse Orodispersibili 15 mg: Agosto 2008

Abilify 1 mg/ml Soluzione Orale: Dicembre 2008

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

Classe A

RR: medicinale soggetto a prescrizione medica e piano terapeutico

Prezzi al pubblico

Abilify 5 mg da 28 compresse - € 131,70

Abilify 10 mg da 28 compresse - € 140,49

Abilify 15 mg da 28 compresse - € 140,49

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

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

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



Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Via Virgilio Maroso 50 - 00142 Roma