ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

ABILIFY 5 mg comprimidos
ABILIFY 10 mg comprimidos
ABILIFY 15 mg comprimidos
ABILIFY 30 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ABILIFY 5 mg comprimidos
Cada comprimido contém 5 mg de aripiprazol.
Excipiente com efeito conhecido
67 mg lactose por comprimido

ABILIFY 10 mg comprimidos
Cada comprimido contém 10 mg de aripiprazol.
Excipiente com efeito conhecido
62,18 mg lactose por comprimido

ABILIFY 15 mg comprimidos
Cada comprimido contém 15 mg de aripiprazol.
Excipiente com efeito conhecido
57 mg lactose por comprimido

ABILIFY 30 mg comprimidos
Cada comprimido contém 30 mg de aripiprazol.
Excipiente com efeito conhecido
186,54 mg lactose por comprimido

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

ABILIFY 5 mg comprimidos
Rectangular e azul, com as marcações "A-007" e "5" numa face.

ABILIFY 10 mg comprimidos
Rectangular e cor-de-rosa, com as marcações "A-008" e "10" numa face.

ABILIFY 15 mg comprimidos
Redondo e amarelo, com as marcações "A-009" e "15" numa face.

ABILIFY 30 mg comprimidos
Redondo e cor-de-rosa, com as marcações "A-011" e "30" numa face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

ABILIFY é indicado para o tratamento da esquizofrenia em adultos e em adolescentes de idade igual ou superior a 15 anos.

ABILIFY é indicado para o tratamento do episódio maníaco moderado a grave na perturbação bipolar I e para a prevenção de novos episódios maníacos em adultos que experimentaram predominantemente episódios maníacos e em que o episódio maníaco respondeu ao tratamento com aripiprazol (ver secção 5.1).

ABILIFY é indicado para o tratamento até às 12 semanas do episódio maníaco moderado a grave na perturbação bipolar I em adolescentes de idade igual ou superior a 13 anos (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos
Esquizofrenia: a dose inicial recomendada para o ABILIFY é de 10 ou 15 mg/dia com uma dose de manutenção de 15 mg/dia, administrada uma vez por dia e independentemente das refeições.

ABILIFY é eficaz no intervalo posológico de 10 a 30 mg/dia. Não foi demonstrado aumento da eficácia com doses superiores à dose diária de 15 mg, apesar de alguns doentes poderem beneficiar de uma dose superior. A dose diária máxima não deverá exceder 30 mg.

Episódios maníacos na perturbação bipolar I: a dose inicial recomendada para o ABILIFY é de 15 mg, administrada uma vez por dia independentemente das refeições, em monoterapia ou em terapêutica combinada (ver secção 5.1). Alguns doentes podem beneficiar de uma dose maior. A dose diária máxima não deverá exceder 30 mg.

Prevenção da recorrência de episódios maníacos na perturbação bipolar I: na prevenção da recorrência de episódios maníacos em doentes medicados com aripiprazol, em monoterapia ou em terapêutica combinada, o tratamento deve ser continuado na mesma dose. Os ajustes da dose diária, incluindo a redução da dose devem ser considerados com base na situação clínica.

Populações especiais

População pediátrica
Esquizofrenia em adolescentes de idade igual ou superior a 15 anos: a dose recomendada para o ABILIFY é de 10 mg/dia administrada num esquema de uma vez por dia, independentemente das refeições. O tratamento deve ser iniciado com 2 mg (utilizando a solução oral de ABILIFY de 1 mg/ml) durante 2 dias, titular para 5 mg durante 2 dias adicionais para atingir a dose diária recomendada de 10 mg. Quando adequado, os aumentos subsequentes da dose devem ser administrados em aumentos de 5 mg sem exceder a dose diária máxima de 30 mg (ver secção 5.1).

ABILIFY é eficaz num intervalo posológico de 10 a 30 mg/dia. Não foi demonstrada eficácia aumentada com doses superiores a uma dose diária de 10 mg, apesar de doentes individuais poderem beneficiar de uma dose superior.

ABILIFY não é recomendado em doentes com esquizofrenia de idade inferior a 15 anos devido a dados insuficientes de segurança e eficácia (ver secções 4.8 e 5.1).

Episódios maníacos na perturbação bipolar I em adolescentes com idade igual ou superior a 13 anos: a dose recomendada para o ABILIFY é de 10 mg/dia administrada num esquema de uma vez por dia, independentemente das refeições. O tratamento deve ser iniciado com 2 mg (utilizando a solução oral de ABILIFY de 1 mg/ml) durante 2 dias, sendo depois titulada para 5 mg durante 2 dias adicionais para atingir a dose diária recomendada de 10 mg. A duração do tratamento deve ser a mínima necessária para controlar os sintomas e não pode exceder as 12 semanas. Não foi demonstrada eficácia aumentada com doses superiores a uma dose diária de 10 mg e uma dose diária de 30 mg está associada a uma incidência significativamente mais elevada de efeitos indesejáveis, incluindo acontecimentos relacionados com sintomas extrapiramidais, sonolência, fadiga e aumento de peso (ver secção 4.8). Doses superiores a 10 mg/dia devem, portanto, ser utilizadas apenas em casos excecionais

e com cuidadosa monitorização clínica (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1). Os doentes mais novos apresentam um risco mais elevado para acontecimentos adversos associados ao aripiprazol. Neste sentido,ABILIFY não é recomendado para utilização em doentes de idade inferior a 13 anos (ver secções 4.8 e 5.1).

Irritabilidade associada a perturbação autística: a segurança e eficácia de ABILIFY em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Tiques associados à Síndrome de Tourette: a segurança e a eficácia de ABILIFY em crianças e adolescentes com 6 a 18 anos de idade, não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Compromisso hepático
Não é necessário ajuste posológico para doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Nos doentes com compromisso hepático grave, os dados disponíveis são insuficientes para estabelecer recomendações. As administrações devem ser cuidadosamente controladas nestes doentes. No entanto, a dose diária máxima de 30 mg deve ser utilizada com precaução nos doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2).

Compromisso renal
Não é necessário ajuste posológico para doentes com compromisso renal.

Doentes idosos
A eficácia de ABILIFY no tratamento da esquizofrenia e da perturbação bipolar I não foi estabelecida nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Devido à maior suscetibilidade desta população, deve ser considerada uma dose inicial inferior, quando justificada por fatores clínicos (ver secção 4.4).

Sexo
Não é necessário ajuste posológico para os doentes do sexo feminino em comparação com os doentes do sexo masculino (ver secção 5.2).

Tabagismo
De acordo com a via metabólica de aripiprazol não é necessário ajuste posológico para os fumadores (ver secção 4.5).

Ajustes posológicos devido a interações
A dose de aripiprazol deve ser reduzida em caso de administração concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 ou CYP2D6. Quando o inibidor da CYP3A4 ou CYP2D6 for retirado da terapêutica de associação, a dose de aripiprazol deverá então ser aumentada (ver secção 4.5).
A dose de aripiprazol deve ser aumentada na administração concomitante de indutores potentes da CYP3A4. Quando o indutor da CYP3A4 for retirado da terapêutica de associação, a dose de aripiprazol deverá então ser reduzida para a dose recomendada (ver secção 4.5).

<u>Modo de administração</u>
ABILIFY destina-se à via oral.

Os comprimidos orodispersíveis ou a solução oral podem ser utilizados como alternativa aos comprimidos de ABILIFY para os doentes que têm dificuldade em deglutir ABILIFY comprimidos (ver também secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Durante o tratamento com antipsicóticos podem ser necessários vários dias até algumas semanas para a melhoria da situação clínica do doente. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante todo este período.

Risco de suicídio
A ocorrência de comportamento suicida é inerente às doenças psicóticas e perturbações do comportamento e, em alguns casos, foi notificada logo após o início, ou mudança, do tratamento antipsicótico, incluindo o tratamento com aripiprazol (ver secção 4.8). A terapia antipsicótica dos doentes de risco elevado deve ser acompanhada de supervisão cuidadosa.

Os resultados de um estudo epidemiológico sugerem que não houve aumento de risco de suicídio com o aripiprazol em comparação com outros antipsicóticos nos doentes adultos com esquizofrenia ou perturbação bipolar. Os dados pediátricos são insuficientes para avaliar este risco em doentes mais jovens (menos de 18 anos de idade), mas existe evidência de que o risco de suicídio persiste para além das primeiras 4 semanas de tratamento com antipsicóticos atípicos, incluindo o aripiprazol.

Afeções cardiovasculares
O aripiprazol deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular conhecida (história de enfarte do miocárdio ou doença cardíaca isquémica, insuficiência cardíaca ou perturbação da condução), doença cerebrovascular, situações que predispõem os doentes para hipotensão (desidratação, hipovolemia e tratamento com medicamentos anti-hipertensores) ou hipertensão, incluindo acelerada ou maligna. Foram notificados casos de tromboembolismo venoso (TEV) com fármacos antipsicóticos. Uma vez que os doentes tratados com antipsicóticos apresentam, frequentemente, fatores de risco adquiridos para o TEV, todos os fatores de risco possíveis para o TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com aripiprazol e devem ser adotadas medidas preventivas.

Prolongamento do intervalo QT
Em ensaios clínicos de aripiprazol, a incidência do intervalo QT prolongado foi comparável ao placebo. Tal como com outros antipsicóticos, o aripiprazol deve ser utilizado com precaução em doentes com antecedentes familiares do intervalo QT prolongado (ver secção 4.8).

Discinesia tardia
Nos ensaios clínicos de duração igual ou inferior a um ano, durante o tratamento com aripiprazol houve notificações pouco frequentes de discinesia emergente com o tratamento. Se surgirem sinais e sintomas de discinesia tardia num doente medicado com aripiprazol, deve ser considerada a redução da dose ou a sua interrupção (ver secção 4.8). Estes sintomas podem-se agravar temporariamente, ou podem mesmo surgir, após a interrupção do tratamento.

Outros sintomas extrapiramidais
Foram observados acatisia e parkinsonismo em ensaios clínicos conduzidos em doentes pediátricos com aripiprazol. Se ocorrerem sintomas e sinais de outros efeitos extrapiramidais em doentes a tomar aripiprazol, deve ser considerada uma redução da dose e efetuada uma cuidadosa monitorização clínica.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)
O SNM é um conjunto de sintomas potencialmente fatal associado aos medicamentos antipsicóticos. Nos ensaios clínicos foram notificados casos raros de SNM durante o tratamento com aripiprazol. As manifestações clínicas do SNM são hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonómica (pulso ou pressão arterial irregulares, taquicardia, diaforese e arritmia cardíaca). Sinais adicionais podem incluir elevação da creatinafosfoquinase, mioglobinúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. No entanto, foram notificadas elevação da creatinafosfoquinase e rabdomiólise, não necessariamente associadas a SNM. Se um doente desenvolver sinais e sintomas indicativos de SNM, ou apresentar febre elevada inexplicável sem manifestações clínicas adicionais de SNM, todas as substâncias ativas antipsicóticas deverão ser

interrompidas, incluindo o aripiprazol.

Convulsões
Nos ensaios clínicos foram notificados casos pouco frequentes de convulsões durante o tratamento com aripiprazol. Consequentemente, o aripiprazol deve ser utilizado com precaução em doentes com antecedentes de crises convulsivas ou com situações associadas a convulsões (ver secção 4.8).

Doentes idosos com psicose relacionada com demência

Aumento da mortalidade
Em três ensaios de aripiprazol controlados por placebo (n = 938; idade média: 82,4 anos; intervalo: 56-99 anos) em doentes idosos com psicose associada à doença de Alzheimer, os doentes tratados com aripiprazol estavam em risco aumentado de morte em comparação com o placebo. A taxa de morte nos doentes tratados com aripiprazol foi de 3,5 % em comparação com 1,7 % no grupo do placebo. Apesar das causas das mortes serem variadas, a maioria das mortes aparentou ser de natureza cardiovascular (por ex. falência cardíaca, morte súbita) ou infeciosa (por ex. pneumonia) (ver secção 4.8).

Reações adversas cerebrovasculares
Nos mesmos ensaios foram notificadas, nos doentes (idade média: 84 anos; intervalo: 78-88 anos), reações adversas cerebrovasculares (por ex. acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório), incluindo casos fatais. Nestes ensaios, de modo global, 1,3 % dos doentes tratados com aripiprazol notificaram reações adversas cerebrovasculares, em comparação com 0,6 % dos doentes tratados com placebo. Esta diferença não foi estatisticamente significativa. No entanto, num destes ensaios, um ensaio de dose fixa, houve uma relação significativa na resposta dependente da dose quanto às reações adversas cerebrovasculares nos doentes tratados com aripiprazol (ver secção 4.8).

O aripiprazol não está indicado para o tratamento de psicose relacionada com demência.

Hiperglicemia e diabetes mellitus
Em doentes tratados com medicamentos antipsicóticos atípicos, incluindo aripiprazol, foi notificada hiperglicemia, em alguns casos extrema e associada a cetoacidose ou coma hiperosmolar ou morte. Os fatores de risco que podem predispor os doentes para complicações graves incluem obesidade e antecedentes familiares de diabetes. Nos ensaios clínicos com aripiprazol não houve diferenças significativas nas taxas de incidência de reações adversas relacionadas com hiperglicemia (incluindo diabetes) nem dos valores laboratoriais de glicemia anómalos, em comparação com o placebo. Não estão disponíveis estimativas precisas do risco de reações adversas relacionadas com hiperglicemia em doentes tratados com aripiprazol e com outros medicamentos antipsicóticos atípicos que permitam comparações diretas. Os doentes tratados com quaisquer medicamentos antipsicóticos, incluindo aripiprazol, devem ser observados quanto a sinais e sintomas de hiperglicemia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e os doentes com diabetes mellitus ou com fatores de risco para diabetes mellitus devem ser regularmente monitorizados quanto ao agravamento do controlo da glucose (ver secção 4.8).

Hipersensibilidade
Tal como com outros medicamentos, podem ocorrer reações de hipersensibilidade com o aripiprazol, caracterizadas por sintomas alérgicos (ver secção 4.8).

Aumento de peso
O aumento de peso é frequentemente observado em doentes esquizofrénicos e com mania bipolar devido às comorbilidades, utilização de antipsicóticos que se sabe que causam aumento de peso, estilo de vida pouco saudável, e que podem levar a complicações graves. O aumento de peso foi notificado na pós-comercialização em doentes medicados com aripiprazol. Quando observado, geralmente é nos doentes com fatores de risco significativos tais como antecedentes de diabetes, doenças da tiroideia ou adenoma da pituitária. Em ensaios clínicos o aripiprazol não mostrou induzir aumento de peso clinicamente relevante em adultos (ver secção 5.1). Em ensaios clínicos com doentes adolescentes com mania bipolar, o aripiprazol mostrou estar associado a aumento de peso após 4 semanas de tratamento. O aumento de peso deve ser monitorizado em doentes adolescentes com mania bipolar. Se o aumento

de peso for clinicamente relevante, deve ser considerada uma redução da dose (ver secção 4.8).

Disfagia
Alterações da motilidade esofágica e aspiração foram associadas ao tratamento com antipsicóticos, incluindo o aripiprazol. O aripiprazol e outras substâncias ativas antipsicóticas devem ser utilizados com precaução em doentes com risco de pneumonia por aspiração.

Jogo patológico
Foram notificados casos de jogo patológico no período de pós-comercialização em doentes aos quais foi prescrito aripiprazol, independentemente destes apresentarem antecedentes de jogo. Doentes com antecedentes de jogo patológico podem apresentar um maior risco e devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.8).

Lactose
Os comprimidos de ABILIFY contêm lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp, ou malabsorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

Doentes com comorbilidade associada a perturbação de hiperactividade com défice de atenção (PHDA)
Apesar da elevada frequência de comorbilidade de perturbação bipolar I e PHDA, os dados de segurança disponíveis sobre o uso concomitante de aripiprazol e outros estimulantes são muito limitados. Assim sendo, deve ter-se precaução especial quando estes fármacos são coadministrados.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O aripiprazol tem potencial para acentuar o efeito de certos medicamentos antihipertensores, devido ao seu antagonismo dos recetores α_1-adrenérgicos.

Atendendo aos efeitos primários do aripiprazol no SNC, deverá ter-se precaução quando o aripiprazol for administrado em associação com álcool ou outros medicamentos com ação no SNC e que tenham reações adversas sobreponíveis, tais como a sedação (ver secção 4.8).

Deverá ter-se precaução se o aripiprazol for administrado concomitantemente com medicamentos que se sabe que causam intervalo QT prolongado ou desequilíbrio eletrolítico.

Potencial de outros medicamentos para afetar o aripiprazol
Um bloqueador do ácido gástrico, o antagonista H_2 famotidina, reduz a taxa de absorção do aripiprazol, mas este efeito não foi considerado clinicamente relevante. O aripiprazol é metabolizado por vias múltiplas envolvendo as enzimas CYP2D6 e CYP3A4, mas não as enzimas CYP1A. Consequentemente, não é necessário ajuste posológico para os fumadores.

Quinidina e outros inibidores da CYP2D6
Num ensaio clínico em indivíduos saudáveis, um inibidor potente da CYP2D6 (quinidina) aumentou a AUC do aripiprazol em 107 %, enquanto a C_{max} não foi alterada. A AUC e a C_{max} do dehidro-aripiprazol, o metabolito ativo, diminuíram em 32 % e 47 %. Na administração concomitante de aripiprazol e de quinidina, a dose de aripiprazol deve ser reduzida para aproximadamente metade da dose prescrita. Pode-se esperar que outros inibidores potentes da CYP2D6, tais como a fluoxetina e a paroxetina, tenham efeitos similares e, consequentemente, devem ser aplicadas reduções similares das doses.

Cetoconazol e outros inibidores da CYP3A4
Num ensaio clínico em indivíduos saudáveis, um inibidor potente da CYP3A4 (cetoconazol) aumentou a AUC e a C_{max} do aripiprazol em 63 % e 37 %, respetivamente. A AUC e a C_{max} do dehidro-aripiprazol aumentaram em 77 % e 43 %, respetivamente. Nos metabolizadores fracos da CYP2D6, a utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 pode resultar em concentrações plasmáticas do aripiprazol mais elevadas, em comparação com as dos metabolizadores

extensos da CYP2D6.

Quando se considerar a administração concomitante de cetoconazol ou de outros inibidores potentes da CYP3A4 com aripiprazol, os potenciais benefícios devem compensar os potenciais riscos para o doente. Na administração concomitante de cetoconazol com aripiprazol, a dose de aripiprazol deve ser reduzida para aproximadamente metade da dose prescrita. Pode-se esperar que outros inibidores potentes da CYP3A4, tais como o itraconazol e os inibidores da protease do VIH tenham efeitos similares e, consequentemente, devem ser aplicadas reduções similares das doses.

Após a interrupção do inibidor da CYP2D6 ou CYP3A4, a dose de aripiprazol deve ser aumentada para o valor anterior ao início da terapêutica concomitante.

Quando inibidores fracos da CYP3A4 (por ex. diltiazem ou escitalopram) ou da CYP2D6 são utilizados concomitantemente com aripiprazol, podem ser esperados pequenos aumentos nas concentrações de aripiprazol.

Carbamazepina e outros indutores da CYP3A4
Após a administração concomitante de carbamazepina, um indutor potente da CYP3A4, as médias geométricas da C_{max} e AUC para o aripiprazol foram 68 % e 73 % inferiores, respetivamente, em comparação com a administração do aripiprazol (30 mg) em monoterapia. Similarmente, para o dehidro-aripiprazol, as médias geométricas de C_{max} e AUC após a coadministração de carbamazepina foram 69 % e 71 % inferiores, respetivamente, às obtidas após o tratamento com o aripiprazol em monoterapia.
A dose de aripiprazol deve ser duplicada na administração concomitante de aripiprazol com carbamazepina. Pode-se esperar que outros indutores potentes da CYP3A4 (tais como rifampicina, rifabutina, fenitoína, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina e Hipericão) tenham efeitos semelhantes e, consequentemente, devem ser aplicados aumentos similares das doses. Após a interrupção dos indutores potentes da CYP3A4, a dose de aripiprazol deve ser reduzida para a dose recomendada.

Valproato e lítio
Não houve alterações clinicamente significativas nas concentrações de aripiprazol quando o valproato ou o lítio foram administrados concomitantemente com o aripiprazol.

Síndrome serotoninérgica
Foram notificados casos de síndrome serotoninérgica em doentes a tomar aripiprazol, e os possíveis sinais e sintomas desta condição podem ocorrer especialmente em casos de uso concomitante com outros fármacos serotoninérgicos, tais como os ISRS/ISRSN, ou com fármacos que se sabe que aumentam as concentrações de aripiprazol (ver secção 4.8).

Potencial do aripiprazol para afetar outros medicamentos
Em estudos clínicos, doses de 10-30 mg/dia de aripiprazol não tiveram efeito significativo no metabolismo de substratos das CYP2D6 (razão dextrometorfano/3-metoximorfinano), CYP2C9 (varfarina), CYP2C19 (omeprazol) e CYP3A4 (dextrometorfano). Adicionalmente, o aripiprazol e o dehidro-aripiprazol não mostraram potencial para alterar *in vitro* o metabolismo mediado pela CYP1A2. Consequentemente, não é provável que o aripiprazol cause interações medicamentosas clinicamente importantes mediadas por estas enzimas.

Quando o aripiprazol foi administrado concomitantemente com valproato, lítio ou lamotrigina, não houve alteração clinicamente importante nas concentrações de valproato, lítio ou lamotrigina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Não existem ensaios adequados e bem controlados do aripiprazol em mulheres grávidas. Foram notificadas anomalias congénitas; no entanto não pôde ser estabelecida uma relação causal com o aripiprazol. Os estudos em animais não podem excluir a potencial toxicidade no desenvolvimento (ver

secção 5.3). As doentes devem ser aconselhadas a informar o médico caso engravidem ou tencionem engravidar durante o tratamento com aripiprazol. Devido à informação de segurança insuficiente no ser humano e a preocupações levantadas pelos estudos de reprodução em animais, este medicamento não deverá ser utilizado na gravidez, a não ser que os benefícios esperados justifiquem claramente os riscos potenciais para o feto.

Os recém-nascidos expostos durante o terceiro trimestre de gravidez a antipsicóticos (incluindo o aripiprazol) estão em risco de ocorrência de reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação que podem variar em gravidade e duração após a administração. Foram notificados agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, sofrimento respiratório ou perturbação da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados.

Amamentação
O aripiprazol é excretado no leite humano. As doentes devem ser aconselhadas a não amamentar durante o tratamento com aripiprazol.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Tal como com outros antipsicóticos, os doentes devem ser advertidos quanto à necessidade de tomarem precauções quando operarem com máquinas perigosas, incluindo veículos a motor, até que tenham evidência razoável de que o aripiprazol não os afeta de modo adverso. Alguns doentes pediátricos com perturbação bipolar I apresentam uma incidência aumentada de sonolência e fadiga. (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência em ensaios controlados por placebo são acatisia e náuseas, ocorrendo cada uma em mais de 3 % dos doentes tratados com aripiprazol por via oral.

Lista tabelar de reações adversas

Todas as RAM são apresentadas na lista por classes de sistemas de órgãos e frequência; muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100,< 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1 000,< 1/100), raros (≥ 1/10 000,< 1/1 000), muito raros (< 1/10 000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

A frequência das reações adversas notificadas durante a fase de pós-comercialização não pode ser determinada, uma vez que derivam de relatos espontâneos. Consequentemente, a frequência destes acontecimentos adversos é qualificada como "desconhecida".

	Frequentes	**Pouco frequentes**	**Desconhecido**
Doenças do sangue e do sistema linfático			Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário			Reação alérgica (por ex. reação anafilática, angioedema incluindo língua inchada, edema da língua, edema facial, prurido ou urticária)
Doenças endócrinas		Hiperprolactinemia	Coma hiperosmolar diabético Cetoacidose diabética Hiperglicemia
Doenças do metabolismo e da	Diabetes mellitus	Hiperglicemia	Hiponatremia Anorexia

	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
nutrição			Peso diminuído Aumento de peso
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia Ansiedade Irrequietude	Depressão Hipersexualidade	Tentativa de suicídio, ideação suicida e suicídio consumado (ver secção 4.4) Jogo patológico Agressividade Agitação Nervosismo
Doenças do sistema nervoso	Acatisia Afeção extrapiramidal Tremor Cefaleia Sedação Sonolência Tonturas	Discinesia tardia Distonia	Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) Convulsão tónico-clónica Síndrome serotoninérgica Distúrbio da fala
Afeções oculares	Visão turva	Diplopia	
Cardiopatias		Taquicardia	Morte súbita inexplicável Torsades de pointes Prolongamento do intervalo QT Arritmias ventriculares Paragem cardíaca Bradicardia
Vasculopatias		Hipotensão ortostática	Tromboembolia venosa (incluindo embolia pulmonar e trombose venosa profunda) Hipertensão Síncope
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Soluços	Pneumonia por aspiração Laringoespasmo Espasmo orofaríngeo
Doenças gastrointestinais	Obstipação Dispepsia Náuseas Hipersecreção salivar Vómito		Pancreatite Disfagia Diarreia Mal-estar abdominal Desconforto do estômago
Afeções hepatobiliares			Insuficiência hepática Hepatite Icterícia Aumento da alanina aminotransferase (ALT) Aumento da aspartato aminotransferase (AST) Aumento da gama-glutamiltransferase (GGT) Aumento da fosfatase alcalina
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupção cutânea Reação de fotossensibilidade Alopecia Hiperidrose
Afeções musculosqueléticas			Rabdomiólise Mialgia

	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
e dos tecidos conjuntivos			Rigidez
Doenças renais e urinárias			Incontinência urinária Retenção urinária
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais			Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Priapismo
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga		Perturbação na regulação da temperatura (por exemplo, hipotermia, pirexia) Dor torácica Edema periférico
Exames complementares de diagnóstico			Glicemia aumentada Hemoglobina glicosilada aumentada Flutuação da glicose no sangue Aumento da creatinafosfoquinase

Descrição das reações adversas selecionadas

Sintomas extrapiramidais (EPS)
Esquizofrenia: num ensaio controlado de longa duração, de 52 semanas, os doentes tratados com aripiprazol apresentaram uma menor incidência geral (25,8 %) de EPS, incluindo parkinsonismo, acatisia, distonia e discinesia, em comparação com os tratados com haloperidol (57,3 %). Num ensaio controlado por placebo de longa duração, de 26 semanas, a incidência de EPS foi de 19 % para os doentes tratados com aripiprazol e de 13,1 % para os doentes tratados com placebo. Num outro ensaio controlado de longa duração, de 26 semanas, a incidência de EPS foi de 14,8 % para os doentes tratados com aripiprazol e de 15,1 % para os doentes tratados com olanzapina.

Episódios maníacos na perturbação bipolar I: num ensaio controlado de 12 semanas, a incidência de EPS foi de 23,5 % para os doentes tratados com aripiprazol e de 53,3 % para os doentes tratados com haloperidol. Noutro ensaio de 12 semanas, a incidência de EPS foi de 26,6 % para os doentes tratados com aripiprazol e de 17,6 % para os doentes tratados com lítio. Na fase de manutenção de um ensaio controlado por placebo de longa duração de 26 semanas, a incidência de EPS foi de 18,2 % para os doentes tratados com aripiprazol e de 15,7 % para os doentes tratados com placebo.

Acatisia
Em ensaios controlados por placebo, a incidência de acatisia nos doentes bipolares foi de 12,1 % com aripiprazol e de 3,2 % com placebo. Nos doentes com esquizofrenia, a incidência de acatisia foi de 6,2 % com aripiprazol e de 3,0 % com placebo.

Distonia
Efeito de classe: em indivíduos suscetíveis podem ocorrer sintomas de distonia, contrações de grupos musculares anómalas prolongadas durante os primeiros dias do tratamento. Os sintomas distónicos incluem: espasmo dos músculos do pescoço, por vezes progredindo para aperto da garganta, dificuldade em deglutir, dificuldade em respirar e/ou protusão da língua. Apesar destes sintomas poderem ocorrer com doses baixas, verificam-se com mais frequência e maior gravidade com doses altas dos antipsicóticos de primeira geração mais potentes. É observado um risco elevado de distonia aguda nos indivíduos do sexo masculino e em grupos etários mais jovens.

Prolactina
Em ensaios clínicos para as indicações aprovadas e na pós-comercialização, tanto o aumento como a

diminuição da prolactina sérica relativamente ao momento basal foram observados com aripiprazol (secção 5.1).

Parâmetros laboratoriais
As comparações entre o aripiprazol e o placebo quanto às percentagens de doentes com alterações nos parâmetros dos testes laboratoriais de rotina e nos parâmetros lipídicos (ver secção 5.1) potencialmente relevantes para a clínica não revelaram diferenças clinicamente importantes. Foram observadas elevações da creatinafosfoquinase (CPK), geralmente transitórias e assintomáticas, em 3,5 % dos doentes tratados com aripiprazol em comparação com 2,0 % dos doentes que receberam placebo.

<u>População pediátrica</u>

Esquizofrenia em adolescentes com idade igual ou superior a 15 anos
Num ensaio clínico de curta duração controlado por placebo envolvendo 302 adolescentes (13-17 anos de idade) com esquizofrenia, a frequência e o tipo de efeitos indesejáveis foram semelhantes aos observados em adultos, exceto para as seguintes reações que foram notificadas com maior frequência em adolescentes a receber aripiprazol do que em adultos a receber aripiprazol (e com maior frequência do que com o placebo):
Sonolência/sedação e afeção extrapiramidal foram notificados muito frequentemente (≥ 1/10), e boca seca, apetite aumentado e hipotensão ortostática foram notificados frequentemente (≥ 1/100, < 1/10).
O perfil de segurança na extensão do ensaio de 26 semanas sem ocultação foi semelhante ao observado no ensaio de curta duração controlado por placebo.
O perfil de segurança num ensaio clínico de longo prazo, em dupla ocultação e controlado por placebo, foi também semelhante exceto nas seguintes reações, que foram notificadas com maior frequência do que em doentes pediátricos a tomar placebo: peso diminuído, insulinemia aumentada, arritmia e leucopenia foram notificados frequentemente (≥ 1/100,< 1/10).

No grupo de população de adolescentes com esquizofrenia (13-17 anos de idade) com exposição até 2 anos, a incidência de níveis séricos de prolactina baixos nos indivíduos do sexo feminino (< 3 ng/ml) e nos indivíduos do sexo masculino (< 2 ng/ml) foi de 29,5 % e 48,3 %, respetivamente. No grupo de população de adolescentes com esquizofrenia (13-17 anos de idade) com exposição ao aripioprazol de 5 a 30 mg até 72 meses, a incidência de níveis séricos de prolactina baixos nos indivíduos do sexo feminino (< 3 ng/ml) e nos indivíduos do sexo masculino (< 2 ng/ml) foi de 25,6 % e 45,0 %, respetivamente.
Em dois ensaios de longo prazo com doentes adolescentes (13-17 anos de idade) esquizofrénicos e bipolares tratados com aripiprazol, a incidência de níveis séricos de prolactina baixos nos indivíduos do sexo feminino (< 3 ng/ml) e nos indivíduos do sexo masculino (< 2 ng/ml) foi de 37,0% e 59,4 %, respetivamente.

Episódios maníacos na perturbação bipolar I em adolescentes com idade igual ou superior a 13 anos
A frequência e o tipo de efeitos indesejáveis em adolescentes com perturbação bipolar I foram semelhantes aos observados nos adultos, com exceção das seguintes reações: muito frequentes (≥ 1/10) sonolência (23,0 %), afeção extrapiramidal (18,4 %), acatisia (16,0 %), e fadiga (11,8 %); e frequentes (≥ 1/100, < 1/10) dor abdominal alta, frequência cardíaca aumentada, aumento de peso, apetite aumentado, espasmos musculares e discinesia.

Os efeitos indesejáveis seguintes tiveram uma possível relação dose resposta: afeção extrapiramidal (as incidências foram 10 mg, 9,1 %, 30 mg, 28,8 %, placebo, 1,7 %); e acatisia (as incidências foram 10 mg, 12,1 %, 30 mg, 20,3 %, placebo, 1,7 %).

Nas semanas 12 e 30, as alterações médias no peso corporal dos adolescentes com perturbação bipolar I para o aripiprazol foram 2,4 kg e 5,8 kg e para o placebo foram 0,2 kg e 2,3 kg, respetivamente.

Na população pediátrica, foi observado com mais frequência sonolência e fadiga nos doentes com perturbação bipolar, quando comparado com doentes com esquizofrenia.

Na população pediátrica bipolar (10-17 anos) com exposição até 30 semanas, a incidência de níveis séricos baixos de prolactina nos indivíduos do sexo feminino (< 3 ng/ml) e nos indivíduos do sexo masculino (< 2 ng/ml) foi de 28,0 % e 53,3 %, respetivamente.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas
Em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização, a sobredosagem aguda apenas com aripiprazol, acidental ou intencional, foi identificada em doentes adultos com doses estimadas notificadas até 1.260 mg, sem casos fatais. Os sinais e sintomas potencialmente importantes do ponto de vista médico incluiram letargia, aumento da pressão sanguínea, sonolência, taquicardia, náuseas, vómitos e diarreia. Adicionalmente, foram recebidas notificações de sobredosagem acidental apenas com aripiprazol (até 195 mg) em crianças, sem casos fatais. Os sinais e sintomas notificados, potencialmente graves do ponto de vista médico, incluiram sonolência, perda transitória da consciência e sintomas extrapiramidais.

Controlo da sobredosagem
O controlo da sobredosagem deve centrar-se na terapêutica de suporte com a manutenção adequada das vias aéreas, oxigenação e ventilação e no controlo dos sintomas. Deve ser considerada a possibilidade do envolvimento de vários medicamentos. Consequentemente, a monitorização cardíaca deve ser iniciada de imediato e deve incluir monitorização eletrocardiográfica contínua para detetar possíveis arritmias. Após qualquer confirmação, ou suspeita de sobredosagem com aripiprazol deve manter-se a vigilância médica e a monitorização cuidadosas até à recuperação do doente.

O carvão ativado (50 g), administrado uma hora depois do aripiprazol, diminuiu a C_{max} do aripiprazol em cerca de 41 % e a AUC em cerca de 51 %, sugerindo que o carvão pode ser eficaz no tratamento da sobredosagem.

Hemodiálise
Apesar de não haver informação sobre o efeito da hemodiálise no tratamento da sobredosagem com aripiprazol, não é provável que a hemodiálise seja útil no controlo da sobredosagem, uma vez que o aripiprazol se liga largamente às proteínas plasmáticas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros antipsicóticos, código ATC: N05AX12

Mecanismo de ação
Foi proposto que a eficácia do aripiprazol na esquizofrenia e na perturbação bipolar I é mediada através da combinação de agonismo parcial nos recetores dopaminérgicos D_2 e serotoninérgicos 5-HT_{1A} e antagonismo nos recetores serotoninérgicos 5-HT_{2A}. O aripiprazol exibiu propriedades antagonistas em modelos animais de hiperatividade dopaminérgica e propriedades agonistas em modelos animais de hipoactividade dopaminérgica. O aripiprazol exibiu *in vitro* grande afinidade de ligação para os recetores dopaminérgicos D_2 e D_3 e serotoninérgicos 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} e afinidade moderada para os recetores dopaminérgicos D_4, serotoninérgicos 5-HT_{2C} e 5-HT_7, alfa 1 adrenérgicos e histamínicos H_1. O aripiprazol também exibiu afinidade de ligação moderada para os locais de recaptação de serotonina e afinidade não apreciável para os recetores muscarínicos. A interação com

recetores para além dos subtipos dopaminérgico e serotoninérgico pode explicar alguns dos outros efeitos clínicos do aripiprazol.

Doses de aripiprazol de 0,5 a 30 mg administradas uma vez ao dia a indivíduos saudáveis durante 2 semanas, produziram uma redução dose-dependente na ligação de ^{11}C-raclopride, um ligando específico dos recetores D_2/D_3 aos caudados e putamen detetados por tomografia de emissão de positrões.

Eficácia e segurança clínicas

Esquizofrenia
Em três ensaios controlados com placebo de curta duração (4 a 6 semanas) envolvendo 1.228 doentes adultos esquizofrénicos, apresentando tanto sintomas negativos como positivos, o aripiprazol foi estatisticamente associado a melhorias significativamente maiores nos sintomas psicóticos em comparação com o placebo.

O aripiprazol é eficaz na manutenção da melhoria clínica durante a terapêutica continuada em doentes adultos que mostraram resposta ao tratamento inicial. Num ensaio controlado com haloperidol a proporção de doentes com resposta e que mantiveram a resposta aos medicamentos às 52 semanas foi semelhante em ambos os grupos (aripiprazol 77 % e haloperidol 73 %). A taxa global de conclusão foi significativamente maior para os doentes medicados com aripiprazol (43 %) do que com o haloperidol (30 %). Os valores reais nas escalas utilizadas como parâmetros secundários, incluindo PANSS e a Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg mostraram uma melhoria significativa em relação ao haloperidol.
Num ensaio de 26 semanas, controlado com placebo em adultos com esquizofrenia crónica estabilizada, o aripiprazol teve uma redução significativamente maior na taxa de recaída, 34 % no grupo do aripiprazol e 57 % no placebo.

Aumento de peso
Em ensaios clínicos o aripiprazol não mostrou induzir aumento de peso clinicamente relevante. Num estudo multinacional sobre a esquizofrenia, em dupla ocultação, controlado com olanzapina, de 26 semanas de duração, em que foram incluídos 314 doentes adultos e o parâmetro primário era o aumento de peso, significativamente menos doentes medicados com aripiprazol (n = 18, ou 13 % dos doentes avaliáveis) tiveram, pelo menos, 7 % de aumento de peso em relação ao valor basal (i.e. um aumento de, pelo menos, 5,6 kg para um peso basal médio de cerca de 80,5 kg) em comparação com a olanzapina (n = 45, ou 33 % dos doentes avaliáveis).

Parâmetros lipídicos
Numa análise de grupo dos parâmetros lipídicos de ensaios clínicos controlados por placebo em adultos, o aripiprazol não mostrou induzir alterações nos níveis de colesterol total, triglicéridos, HDL e LDL clinicamente relevantes.
-Colesterol total: a incidência de alterações nos níveis de normal (< 5,18 mmol/l) para elevado (≥ 6,22 mmol/l) foi 2,5 % para o aripiprazol e 2,8 % para o placebo e a mediana da alteração do valor de base foi −0,15 mmol/l (IC de 95 %: −0,182, −0,115) para o aripiprazol e −,11 mmol/l (IC de 95 %: −0,148, −0,066) para o placebo.
-Triglicéridos em jejum: a incidência de alterações nos níveis de normal (< 1,69 mmol/l) para elevado (≥ 2,26 mmol/l) foi 7,4 % para o aripiprazol e 7,0 % para o placebo e a mediana da alteração do valor de base foi −0,11 mmol/l (IC de 95 %: −0,182, −0,046) para o aripiprazol e −0,07 mmol/l (IC de 95 %: −0,148, 0,007) para o placebo.
-HDL: a incidência de alterações nos níveis de normal (≥ 1,04 mmol/l) para baixo (< 1,04 mmol/l) foi 11,4 % para o aripiprazol e 12,5 % para o placebo e a mediana da alteração do valor de base foi −0,03 mmol/l (IC de 95 %: −0,046, −0,017) para o aripiprazol e −0,04 mmol/l (IC de 95 %: −0,056, −0,022) para o placebo.
-LDL em jejum: a incidência de alterações nos níveis de normal (< 2,59 mmol/l) para elevado (≥ 4,14 mmol/l) foi 0,6 % para o aripiprazol e 0,7 % para o placebo e mediana da alteração do valor de base foi −0,09 mmol/l (IC de 95 %: −0,139, −0,047) para o aripiprazol e −0,06 mmol/l (IC de 95 %: −0,116, −0,012) para o placebo.

Prolactina
Os níveis de prolactina foram avaliados em todos os ensaios de todas as doses de aripiprazol (n = 28.242). A incidência de hiperprolactinemia ou aumento da prolactina sérica em doentes tratados com aripiprazol (0,3 %) foi semelhante à verificada com o placebo (0,2 %). Para os doentes a receber aripiprazol, o tempo mediano até ao aparecimento foi de 42 dias e a duração mediana foi de 34 dias.

A incidência de hipoprolactinemia ou diminuição da prolactina sérica em doentes tratados com aripiprazol foi de 0,4 %, comparativamente a 0,02 % para os doentes tratados com placebo. Para os doentes a receber aripiprazol, o tempo mediano até ao aparecimento foi de 30 dias e a duração mediana foi de 194 dias.

Episódios maníacos na perturbação bipolar I
Em dois ensaios em monoterapia de 3 semanas controlados com placebo com dose flexível, envolvendo doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de perturbação bipolar I, o aripiprazol demonstrou uma eficácia superior ao placebo na redução dos sintomas maníacos durante 3 semanas. Estes ensaios incluíram doentes com ou sem episódios psicóticos e com ou sem cursos cíclicos rápidos.
Num ensaio em monoterapia de 3 semanas controlado com placebo com dose fixa, envolvendo doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de perturbação bipolar I, o aripiprazol falhou na demonstração de eficácia superior ao placebo.

Em dois ensaios em monoterapia de 12 semanas controlados com placebo e comparadores ativos, em doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de perturbação bipolar I, com ou sem episódios psicóticos, o aripiprazol demonstrou eficácia superior ao placebo na 3ª semana e uma manutenção de efeito comparável ao lítio ou ao haloperidol à 12ª semana. O aripiprazol, na semana 12, também demonstrou uma proporção comparável de doentes em remissão sintomática da mania em relação ao lítio ou ao haloperidol.

Num ensaio de 6 semanas, controlado com placebo, envolvendo doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de perturbação bipolar I, com ou sem episódios psicóticos, que não respondiam parcialmente ao lítio ou ao valproato em monoterapia durante 2 semanas em concentrações séricas terapêuticas, a adição de aripiprazol como terapêutica adjuvante resultou numa eficácia superior na redução dos sintomas de mania relativamente a monoterapia com lítio ou haloperidol.

Num ensaio de 26 semanas, controlado com placebo, seguido de uma extensão de 74 semanas, em doentes maníacos que atingiram remissão durante o tratamento com aripiprazol numa fase de estabilização antes da aleatorização, o aripiprazol demonstrou superioridade sobre o placebo na prevenção da recorrência bipolar, principalmente na prevenção da recorrência para a mania, mas falhou na demonstração da superioridade sobre o placebo na prevenção da recorrência para a depressão.

Num ensaio de 52 semanas, controlado com placebo, em doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de perturbação bipolar I em curso, que atingiram remissão sustentada (pontuações totais de Y-MRS e MADRRS ≤ 12) com aripiprazol (10 mg/dia a 30 mg/dia) como terapêutica adjuvante ao lítio ou ao valproato durante 12 semanas consecutivas, a terapêutica adjuvante com aripiprazol demonstrou superioridade sobre o placebo com uma diminuição de risco de 46 % (taxa de risco de 0,54) na prevenção da recorrência bipolar e uma diminuição de risco de 65 % (taxa de risco de 0,35) na prevenção da recorrência para a mania sobre a terapêutica adjuvante com placebo, mas falhou na demonstração da superioridade sobre o placebo na prevenção da recorrência para a depressão. A terapêutica adjuvante com aripiprazol demonstrou superioridade sobre o placebo na medição secundária de resultados, CGI-BP, pontuação de Severidade de Doença (mania). Neste ensaio, para determinar a ausência parcial de resposta, os doentes foram atribuídos pelos investigadores para lítio ou valproato em monoterapia sem ocultação. Os doentes foram estabilizados durante pelo menos 12 semanas consecutivas com aripiprazol em associação com o mesmo estabilizador do humor. Os doentes estabilizados foram então aleatorizados para continuar a terapêutica com o mesmo estabilizador do humor, em associação com aripiprazol ou placebo, em dupla ocultação. Na fase de

aleatorização foram avaliados quatro subgrupos de estabilizadores do humor: aripiprazol + lítio, aripiprazol + valproato, placebo + lítio e placebo + valproato. Para o braço em tratamento adjuvante, as taxas de Kaplan-Meier obtidas para recorrência a qualquer episódio de humor foram de 16 % para aripiprazol + lítio e 18 % para aripiprazol + valproato em comparação com 45 % para placebo + lítio e 19 % para placebo + valproato.

<u>População pediátrica</u>

Esquizofrenia em adolescentes
Num ensaio de 6 semanas controlado por placebo envolvendo 302 doentes adolescentes com esquizofrenia (13-17 anos de idade), apresentando sintomas positivos ou negativos, o aripiprazol foi associado a melhorias estatisticamente superiores e significativas dos sintomas psicóticos em comparação com o placebo. Numa subanálise dos doentes adolescentes com idades entre 15 e 17 anos, representando 74 % da população total participante, a manutenção do efeito foi observado durante a extensão do ensaio de 26 semanas sem ocultação.

Num ensaio de 60 a 89 semanas, realizado em dupla ocultação, aleatorizado, controlado por placebo, envolvendo adolescentes (n = 146; 13-17 anos de idade) com esquizofrenia, observou-se uma diferença estatisticamente significativa na taxa de recaídas dos sintomas psicóticos entre os grupos de tratamento com aripiprazol (19,39 %) e placebo (37,50 %). A estimativa pontual da taxa de risco foi de 0,461 (intervalo de confiança de 95%: 0,242-0,879) para a globalidade da população. Em análises de subgrupos, a estimativa pontual da taxa de risco em indivíduos com 13 a 14 anos de idade foi de 0,495, em comparação com 0,454 entre indivíduos com 15 a 17 anos de idade. Porém, a estimativa da taxa de risco do grupo mais jovem (13-14 anos) não foi precisa, refletindo o número reduzido de indivíduos nesse grupo (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), e o intervalo de confiança para esta estimativa (variação entre 0,151 e 1,628) não permitiu retirar conclusões sobre a presença de um efeito do tratamento. Em oposição, o intervalo de confiança de 95% para a taxa de risco do subgrupo mais velho (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) foi de 0,242 a 0,879, pelo que se pode concluir a existência de um efeito do tratamento em doentes mais velhos.

Episódios maníacos na perturbação bipolar I em crianças e adolescentes
Aripiprazol foi estudado num ensaio de 30 semanas controlado por placebo envolvendo 296 crianças e adolescentes (10-17 anos de idade) que cumpriram o critério do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) para a perturbação bipolar I com episódios maníacos ou mistos com ou sem sintomas psicóticos e que apresentaram uma pontuação ≥ 20 na *Young Mania Rating Scale* (Y-MRS) na linha de base. De entre os doentes incluídos na análise da eficácia primária, 139 doentes apresentaram um diagnóstico de comorbilidade atual para PHDA (Perturbação de Hiperactividade com Défice de Atenção).

Na semana 4 e 12, o aripiprazol foi superior ao placebo na mudança da linha de base na pontuação total na Y-MRS. Numa análise *post-hoc*, a melhoria em relação ao placebo foi mais pronunciada nos doentes com comorbilidade associada a PHDA, quando comparado com o grupo sem PHDA que não apresentou diferença relativamente ao placebo. Não foi estabelecida a prevenção de recidivas.

Tabela 1: Melhoria média na escala Y-MRS desde a linha de base nas comorbilidades psiquiátricas

Comorbilidades psiquiátricas	Semana 4	Semana 12	**PHDA**	Semana 4	Semana 12
ABILIFY 10 mg (n = 48)	14,9	15,1	ABILIFY 10 mg (n = 44)	15,2	15,6
ABILIFY 30 mg (n = 51)	16,7	16,9	ABILIFY 30 mg (n = 48)	15,9	16,7
Placebo (n = 52)[a]	7,0	8,2	Placebo (n = 47)[b]	6,3	7,0
Sem comorbilidades psiquiátricas	Semana 4	Semana 12	**Sem PHDA**	Semana 4	Semana 12

ABILIFY 10 mg (n = 27)	12,8	15,9	ABILIFY 10 mg (n = 37)	12,7	15,7
ABILIFY 30 mg (n = 25)	15,3	14,7	ABILIFY 30 mg (n = 30)	14,6	13,4
Placebo (n = 18)	9,4	9,7	Placebo (n = 25)	9,9	10,0

[a] n = 51 à Semana 4
[b] n = 46 à Semana 4

Nos doentes a receber 30 mg, os efeitos adversos mais frequentes que necessitam de tratamento urgente são perturbação extrapiramidal (28,3 %), sonolência (27,3 %), cefaleias (23,2 %) e náuseas (14,1 %). O aumento médio de peso foi 2,9 kg nas 30 semanas de intervalo de tratamento, quando comparado com doentes tratados com placebo que tiveram um aumento de 0,98 kg.

Irritabilidade associada a perturbação autística em doentes pediátricos (ver secção 4.2)
Aripiprazol foi estudado em doentes com idades entre os 6 e 17 anos em dois ensaios de oito semanas controlados por placebo [uma dose flexível (2-15 mg/dia) e uma dose fixa (5, 10 ou 15 mg/dia)] e num ensaio sem ocultação de 52 semanas. A dose inicialmente administrada nestes ensaios foi de 2 mg/dia, aumentando para 5 mg/dia após uma semana, e sofrendo aumentos semanais subsequentes de 5 mg/dia até à dose pretendida. Mais de 75 % dos doentes tinham menos de 13 anos de idade. O aripiprazol demonstrou eficácia estatisticamente superior em comparação com o placebo na subescala de irritabilidade "*Aberrant Behavior Checklist Irritability subscale*". No entanto, a relevância clínica destes resultados não foi ainda estabelecida. O perfil de segurança incluiu aumento de peso e alterações nos níveis de prolactina. A duração do estudo de segurança a longo prazo foi limitada a 52 semanas. Nos ensaios agrupados, a incidência de níveis séricos de prolactina baixos nos indivíduos do sexo feminino (< 3 ng/ml) e nos indivíduos do sexo masculino (< 2 ng/ml) nos doentes tratados com aripiprazol foi de 27/46 (58,7 %) e 258/298 (86,6 %), respetivamente. Nos ensaios clínicos controlados por placebo, o aumento de peso médio foi de 0,4 kg para o placebo e 1,6 kg para o aripiprazol.

O aripiprazol foi igualmente estudado num ensaio de manutenção de longa duração controlado por placebo. Os doentes com uma resposta estável após uma estabilização de 13-26 semanas com aripiprazol (2-15 mg/dia), ou mantiveram tratamento com aripiprazol ou mudaram para placebo por mais 16 semanas. As taxas de recidiva Kaplan-Meier na semana 16 foram de 35 % para o aripiprazol e de 52 % para o placebo; a razão de risco de recidiva ao fim de 16 semanas (aripiprazol/placebo) foi de 0,57 (diferença estatisticamente não significativa). Foi observado na segunda fase (16 semanas) do ensaio um ganho de peso médio durante a fase de estabilização (até 26 semanas) com aripiprazol de 3,2 kg e um ganho médio adicional de 2,2 kg para o aripiprazol quando comparado com 0,6 kg para o placebo. Sintomas extrapiramidais foram principalmente notificados durante a fase de estabilização em 17 % dos doentes, tendo o tremor representado 6,5 %.

Tiques associados à Síndrome de Tourette em doentes pediátricos (consultar a secção 4.2)
A eficácia do aripiprazol foi estudada em doentes pediátricos com Síndrome de *Tourette* (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) num estudo aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo, de 8 semanas, utilizando um modelo de grupos de tratamento com base no peso, com dose fixa no intervalo de dose de 5 mg/dia a 20 mg/dia e uma dose inicial de 2 mg. Os doentes tinham entre 7 e 17 anos de idade e apresentaram um valor inicial médio de 30 na pontuação total de tiques (TTS) da *Yale Global Tic Severity Scale* (YGTSS). O aripiprazol apresentou uma melhoria na alteração da TTS-YGTSS, do valor inicial para a semana 8, de 13,35para o grupo de dose baixa (5 mg ou 10 mg) e de 16,94 para o grupo de dose elevada (10 mg ou 20 mg), em comparação com uma melhoria de 7,09 no grupo de placebo.

A eficácia do aripiprazol em doentes pediátricos com Síndrome de Tourette (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) também foi avaliada com um intervalo de dose flexível de 2 mg/dia a 20 mg/dia e uma dose inicial de 2 mg, num estudo aleatorizado, duplamente cego, controlado por placebo, de 10 semanas, realizado na Coreia do Sul. Os doentes tinham entre 6 e 18 anos, e apresentaram uma pontuação inicial média de 29 na TTS-YGTSS. O grupo de aripiprazol apresentou uma melhoria na

alteração da TTS-YGTSS, do valor inicial para a semana 10, de 14,97, em comparação com uma melhoria de 9,62 no grupo de placebo.

Em ambos os estudos de curto prazo, a relevância clínica dos resultados de eficácia não foi estabelecida, considerando a magnitude do efeito do tratamento comparativamente com o grande efeito do placebo e os efeitos pouco claros sobre o funcionamento psicossocial. Não estão disponíveis dados de longo prazo no que diz respeito à eficácia e à segurança do aripiprazol nesta doença flutuante.

A Agência Europeia do Medicamento diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ABILIFY em um ou mais sub-grupos da população pediátrica no tratamento da esquizofrenia e no tratamento da perturbação bipolar afetiva (ver secção 4.2 para mais informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
O aripiprazol é bem absorvido, e as concentrações plasmáticas máximas ocorrem entre 3-5 horas após a administração. O aripiprazol sofre metabolização pré-sistémica mínima. A biodisponibilidade oral absoluta da formulação de comprimidos é de 87 %. Uma refeição com elevado teor de lípidos não afeta a farmacocinética do aripiprazol.

Distribuição
O aripiprazol distribui-se largamente pelo corpo com um volume de distribuição aparente de 4,9 l/kg, indicando extensa distribuição extravascular. Em concentrações terapêuticas, a ligação do aripiprazol e do dehidro-aripiprazol às proteínas séricas é superior a 99 %, ligando-se principalmente à albumina.

Biotransformação
O aripiprazol é extensamente metabolizado pelo fígado, principalmente por três vias de biotransformação: desidrogenação, hidroxilação e N-desalquilação. Com base em estudos *in vitro*, as enzimas CYP3A4 e CYP2D6 são responsáveis pela desidrogenação e hidroxilação do aripiprazol e a N-desalquilação é catalisada pela CYP3A4. O aripiprazol é a fração de medicamento predominante na circulação sistémica. No estado de equilíbrio, o dehidro-aripiprazol, o metabolito ativo, representa cerca de 40 % da AUC do aripiprazol no plasma.

Eliminação
As semividas de eliminação médias para o aripiprazol são de aproximadamente 75 horas nos metabolizadores extensos da CYP2D6 e de aproximadamente 146 horas nos metabolizadores fracos da CYP2D6.

A depuração corporal total do aripiprazol é de 0,7 ml/min/kg, sendo principalmente hepática.

Após uma dose oral única de aripiprazol marcado com ^{14}C, cerca de 27 % da radioatividade administrada foi recuperada na urina e aproximadamente 60 % nas fezes. Menos de 1 % do aripiprazol inalterado foi excretado na urina e aproximadamente 18 % foi recuperado inalterado nas fezes.

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

População pediátrica
A farmacocinética do aripiprazol e do dehidro-aripiprazol em doentes pediátricos com idade entre 10 e 17 anos foi semelhante à do adulto após correção para as diferenças de peso corporal.

Idosos
Não há diferenças na farmacocinética do aripiprazol entre indivíduos idosos saudáveis e indivíduos adultos mais jovens, nem há qualquer efeito detetável dependente da idade numa análise da farmacocinética da população em doentes esquizofrénicos.

Sexo
Não há diferenças na farmacocinética do aripiprazol entre indivíduos saudáveis do sexo masculino e feminino, nem há qualquer efeito detetável dependente do sexo numa análise da farmacocinética da população em doentes esquizofrénicos.

Hábitos tabágicos
A avaliação da farmacocinética populacional não revelou evidência de diferenças clinicamente significativas relacionadas com o tabagismo na farmacocinética do aripiprazol.

Raça
A avaliação farmacocinética da população não revelou qualquer evidência de diferenças relacionadas com a raça na farmacocinética de aripiprazol.

Compromisso renal
As características farmacocinéticas do aripiprazol e do dehidro-aripiprazol foram semelhantes em doentes com doença renal grave quando comparadas com as de indivíduos saudáveis jovens.

Compromisso hepático
Um estudo de dose única em indivíduos com cirrose hepática de grau variável (Classe Child-Pugh A, B e C) não revelou um efeito significativo da insuficiência hepática na farmacocinética do aripiprazol e do dehidro-aripiprazol, mas o estudo incluiu apenas 3 doentes com cirrose hepática de Classe C, o que é insuficiente para concluir sobre a sua capacidade metabólica.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos de segurança não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Os efeitos toxicológicos importantes apenas se observaram a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, indicando que estes efeitos foram limitados ou sem relevância na utilização clínica. Estes incluiram: toxicidade adrenocortical dose-dependente (acumulação do pigmento lipofuscina e/ou perda celular no parênquima) em ratos após 104 semanas com 20 a 60 mg/kg/dia (3 a 10 vezes a AUC do estado de equilíbrio média na dose humana máxima recomendada) e aumento dos carcinomas adrenocorticais e adenomas/carcinomas adrenocorticais combinados no rato fêmea com 60 mg/kg/dia (10 vezes a AUC do estado de equilíbrio média na dose humana máxima recomendada). A maior exposição não tumorigénica nos ratos fêmea foi de 7 vezes a exposição humana na dose recomendada.

Um resultado adicional foi a colelitíase como consequência da precipitação de conjugados sulfato de metabolitos hidroxilados do aripiprazol na bílis de macacos após administração oral repetida com 25 a 125 mg/kg/dia (1 a 3 vezes a AUC do estado de equilíbrio média na dose clínica máxima recomendada ou 16 a 81 vezes a dose humana máxima recomendada com base em mg/m^2). No entanto, as concentrações de conjugados sulfato de aripiprazol hidroxilado na bílis humana na dose proposta mais elevada, 30 mg por dia, não foram superiores a 6 % das concentrações biliares encontradas nos macacos no estudo de 39 semanas e estão bem abaixo (6 %) dos seus limites de solubilidade *in vitro.*

Nos estudos de dose repetida em ratos e cães jovens, o perfil de toxicidade do aripiprazol foi comparável ao observado nos animais adultos, e não houve evidência de neurotoxicidade nem de efeitos adversos no desenvolvimento.

Com base nos resultados de todos os testes padrão de genotoxicidade, o aripiprazol foi considerado não genotóxico. O aripiprazol não alterou a fertilidade em estudos de toxicidade reprodutiva. Foi observada toxicidade no desenvolvimento, incluindo ossificação fetal retardada dependente da dose e possíveis efeitos teratogénicos, em ratos com doses resultando em exposições subterapêuticas (com base na AUC) e em coelhos com doses resultando em exposições 3 e 11 vezes a AUC do estado de equilíbrio média na dose clínica máxima recomendada. Ocorreu toxicidade materna em doses

similares às que causam toxicidade no desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Amido de milho
Celulose microcristalina
Hidroxipropilcelulose
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

ABILIFY 5 mg comprimidos
Laca alumínica de carmim de indigo (E 132)

ABILIFY 10 mg comprimidos
Óxido de ferro vermelho (E 172)

ABILIFY 15 mg comprimidos
Óxido de ferro amarelo (E 172)

ABILIFY 30 mg comprimidos
Óxido de ferro vermelho (E 172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de dose unitária, perfurados, de alumínio, em embalagens de 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ABILIFY 5 mg comprimidos
EU/1/04/276/001 (5 mg, 14 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/002 (5 mg, 28 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/003 (5 mg, 49 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/004 (5 mg, 56 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/005 (5 mg, 98 x 1 comprimido)

ABILIFY 10 mg comprimidos
EU/1/04/276/006 (10 mg, 14 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/007 (10 mg, 28 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/008 (10 mg, 49 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/009 (10 mg, 56 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/010 (10 mg, 98 x 1 comprimido)

ABILIFY 15 mg comprimidos
EU/1/04/276/011 (15 mg, 14 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/012 (15 mg, 28 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/013 (15 mg, 49 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/014 (15 mg, 56 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/015 (15 mg, 98 x 1 comprimido)

ABILIFY 30 mg comprimidos
EU/1/04/276/016 (30 mg, 14 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/017 (30 mg, 28 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/018 (30 mg, 49 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/019 (30 mg, 56 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/020 (30 mg, 98 x 1 comprimido)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de junho de 2004
Data da última renovação: 04 de junho de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

1. NOME DO MEDICAMENTO

ABILIFY 10 mg comprimidos orodispersíveis
ABILIFY 15 mg comprimidos orodispersíveis
ABILIFY 30 mg comprimidos orodispersíveis

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ABILIFY 10 mg comprimidos orodispersíveis
Cada comprimido orodispersível contém 10 mg de aripiprazol.
Excipiente com efeito conhecido
2 mg aspartamo (E 951) e 0,075 mg lactose por comprimido orodispersível

ABILIFY 15 mg comprimidos orodispersíveis
Cada comprimido orodispersível contém 15 mg de aripiprazol.
Excipiente com efeito conhecido
3 mg aspartamo (E 951) e 0,1125 mg lactose por comprimido orodispersível

ABILIFY 30 mg comprimidos orodispersíveis
Cada comprimido orodispersível contém 30 mg de aripiprazol.
Excipiente com efeito conhecido
6 mg aspartamo (E 951) e 0,225 mg lactose por comprimido orodispersível

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido orodispersível

ABILIFY 10 mg comprimidos orodispersíveis
Redondo e cor-de-rosa, com a marcação "A" sobre "640" num lado e "10" no outro.

ABILIFY 15 mg comprimidos orodispersíveis
Redondo e amarelo, com a marcação "A" sobre "641" num lado e "15" no outro.

ABILIFY 30 mg comprimidos orodispersíveis
Redondo e cor-de-rosa, com a marcação "A" sobre "643" num lado e "30" no outro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

ABILIFY é indicado para o tratamento da esquizofrenia em adultos e em adolescentes de idade igual ou superior a 15 anos.

ABILIFY é indicado para o tratamento do episódio maníaco moderado a grave na perturbação bipolar I e para a prevenção de novos episódios maníacos em adultos que experimentaram predominantemente episódios maníacos e em que o episódio maníaco respondeu ao tratamento com aripiprazol (ver secção 5.1).

ABILIFY é indicado para o tratamento até às 12 semanas do episódio maníaco moderado a grave na perturbação bipolar I em adolescentes de idade igual ou superior a 13 anos (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos
Esquizofrenia: a dose inicial recomendada para o ABILIFY é de 10 ou 15 mg/dia com uma dose de manutenção de 15 mg/dia, administrada uma vez por dia e independentemente das refeições.

ABILIFY é eficaz no intervalo posológico de 10 a 30 mg/dia. Não foi demonstrado aumento da eficácia com doses superiores à dose diária de 15 mg, apesar de alguns doentes poderem beneficiar de uma dose superior. A dose diária máxima não deverá exceder 30 mg.

Episódios maníacos na perturbação bipolar I: a dose inicial recomendada para o ABILIFY é de 15 mg, administrada uma vez por dia independentemente das refeições, em monoterapia ou em terapêutica combinada (ver secção 5.1). Alguns doentes podem beneficiar de uma dose maior. A dose diária máxima não deverá exceder 30 mg.

Prevenção da recorrência de episódios maníacos na perturbação bipolar I: na prevenção da recorrência de episódios maníacos em doentes medicados com aripiprazol, em monoterapia ou em terapêutica combinada, o tratamento deve ser continuado na mesma dose. Os ajustes da dose diária, incluindo a redução da dose devem ser considerados com base na situação clínica.

Populações especiais

População pediátrica
Esquizofrenia em adolescentes de idade igual ou superior a 15 anos: a dose recomendada para o ABILIFY é de 10 mg/dia administrada num esquema de uma vez por dia, independentemente das refeições. O tratamento deve ser iniciado com 2 mg (utilizando a solução oral de ABILIFY de 1 mg/ml) durante 2 dias, titular para 5 mg durante 2 dias adicionais para atingir a dose diária recomendada de 10 mg. Quando adequado, os aumentos subsequentes da dose devem ser administrados em aumentos de 5 mg sem exceder a dose diária máxima de 30 mg (ver secção 5.1).

ABILIFY é eficaz num intervalo posológico de 10 a 30 mg/dia. Não foi demonstrada eficácia aumentada com doses superiores a uma dose diária de 10 mg, apesar de doentes individuais poderem beneficiar de uma dose superior.

ABILIFY não é recomendado em doentes com esquizofrenia de idade inferior a 15 anos devido a dados insuficientes de segurança e eficácia (ver secções 4.8 e 5.1).

Episódios maníacos na perturbação bipolar I em adolescentes com idade igual ou superior a 13 anos: a dose recomendada para o ABILIFY é de 10 mg/dia administrada num esquema de uma vez por dia, independentemente das refeições. O tratamento deve ser iniciado com 2 mg (utilizando a solução oral de ABILIFY de 1 mg/ml) durante 2 dias, sendo depois titulada para 5 mg durante 2 dias adicionais para atingir a dose diária recomendada de 10 mg. A duração do tratamento deve ser a mínima necessária para controlar os sintomas e não pode exceder as 12 semanas. Não foi demonstrada eficácia aumentada com doses superiores a uma dose diária de 10 mg e uma dose diária de 30 mg está associada a uma incidência significativamente mais elevada de efeitos indesejáveis, incluindo acontecimentos relacionados com sintomas extrapiramidais, sonolência, fadiga e aumento de peso (ver secção 4.8). Doses superiores a 10 mg/dia devem, portanto, ser utilizadas apenas em casos excecionais e com cuidadosa monitorização clínica (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1). Os doentes mais novos apresentam um risco mais elevado para acontecimentos adversos associados ao aripiprazol. Neste sentido,ABILIFY não é recomendado para utilização em doentes de idade inferior a 13 anos (ver secções 4.8 e 5.1).

Irritabilidade associada a perturbação autística: a segurança e eficácia de ABILIFY em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Tiques associados à Síndrome de Tourette: a segurança e a eficácia de ABILIFY em crianças e adolescentes com 6 a 18 anos de idade, não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Compromisso hepático
Não é necessário ajuste posológico para doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Nos doentes com compromisso hepático grave, os dados disponíveis são insuficientes para estabelecer recomendações. As administrações devem ser cuidadosamente controladas nestes doentes. No entanto, a dose diária máxima de 30 mg deve ser utilizada com precaução nos doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2).

Compromisso renal
Não é necessário ajuste posológico para doentes com compromisso renal.

Doentes idosos
A eficácia de ABILIFY no tratamento da esquizofrenia e da perturbação bipolar I não foi estabelecida nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Devido à maior suscetibilidade desta população, deve ser considerada uma dose inicial inferior, quando justificada por fatores clínicos (ver secção 4.4).

Sexo
Não é necessário ajuste posológico para os doentes do sexo feminino em comparação com os doentes do sexo masculino (ver secção 5.2).

Tabagismo
De acordo com a via metabólica de aripiprazol não é necessário ajuste posológico para os fumadores (ver secção 4.5).

Ajustes posológicos devido a interações
A dose de aripiprazol deve ser reduzida em caso de administração concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 ou CYP2D6. Quando o inibidor da CYP3A4 ou CYP2D6 for retirado da terapêutica de associação, a dose de aripiprazol deverá então ser aumentada (ver secção 4.5).
A dose de aripiprazol deve ser aumentada na administração concomitante de indutores potentes da CYP3A4. Quando o indutor da CYP3A4 for retirado da terapêutica de associação, a dose de aripiprazol deverá então ser reduzida para a dose recomendada (ver secção 4.5).

Modo de administração
ABILIFY destina-se à via oral.

O comprimido orodispersível deve ser colocado dentro da boca, na língua, onde rapidamente se irá dispersar na saliva. Pode ser tomado com ou sem líquidos. A remoção do comprimido orodispersível intacto da boca é difícil. Uma vez que o comprimido orodispersível é frágil, deve ser tomado imediatamente após a abertura do blister. Em alternativa, o comprimido pode ser disperso em água e a suspensão resultante ingerida.

Os comprimidos orodispersíveis ou a solução oral podem ser utilizados como alternativa aos comprimidos de ABILIFY para os doentes que têm dificuldade em deglutir ABILIFY comprimidos (ver também secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Durante o tratamento com antipsicóticos podem ser necessários vários dias até algumas semanas para

a melhoria da situação clínica do doente. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante todo este período.

Risco de suicídio
A ocorrência de comportamento suicida é inerente às doenças psicóticas e perturbações do comportamento e, em alguns casos, foi notificada logo após o início, ou mudança, do tratamento antipsicótico, incluindo o tratamento com aripiprazol (ver secção 4.8). A terapia antipsicótica dos doentes de risco elevado deve ser acompanhada de supervisão cuidadosa.

Os resultados de um estudo epidemiológico sugerem que não houve aumento de risco de suicídio com o aripiprazol em comparação com outros antipsicóticos nos doentes adultos com esquizofrenia ou perturbação bipolar. Os dados pediátricos são insuficientes para avaliar este risco em doentes mais jovens (menos de 18 anos de idade), mas existe evidência de que o risco de suicídio persiste para além das primeiras 4 semanas de tratamento com antipsicóticos atípicos, incluindo o aripiprazol.

Afeções cardiovasculares
O aripiprazol deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular conhecida (história de enfarte do miocárdio ou doença cardíaca isquémica, insuficiência cardíaca ou perturbação da condução), doença cerebrovascular, situações que predispõem os doentes para hipotensão (desidratação, hipovolemia e tratamento com medicamentos anti-hipertensores) ou hipertensão, incluindo acelerada ou maligna. Foram notificados casos de tromboembolismo venoso (TEV) com fármacos antipsicóticos. Uma vez que os doentes tratados com antipsicóticos apresentam, frequentemente, fatores de risco adquiridos para o TEV, todos os fatores de risco possíveis para o TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com aripiprazol e devem ser adotadas medidas preventivas.

Prolongamento do intervalo QT
Em ensaios clínicos de aripiprazol, a incidência do intervalo QT prolongado foi comparável ao placebo. Tal como com outros antipsicóticos, o aripiprazol deve ser utilizado com precaução em doentes com antecedentes familiares do intervalo QT prolongado (ver secção 4.8).

Discinesia tardia
Nos ensaios clínicos de duração igual ou inferior a um ano, durante o tratamento com aripiprazol houve notificações pouco frequentes de discinesia emergente com o tratamento. Se surgirem sinais e sintomas de discinesia tardia num doente medicado com aripiprazol, deve ser considerada a redução da dose ou a sua interrupção (ver secção 4.8). Estes sintomas podem-se agravar temporariamente, ou podem mesmo surgir, após a interrupção do tratamento.

Outros sintomas extrapiramidais
Foram observados acatisia e parkinsonismo em ensaios clínicos conduzidos em doentes pediátricos com aripiprazol. Se ocorrerem sintomas e sinais de outros efeitos extrapiramidais em doentes a tomar aripiprazol, deve ser considerada uma redução da dose e efetuada uma cuidadosa monitorização clínica.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)
O SNM é um conjunto de sintomas potencialmente fatal associado aos medicamentos antipsicóticos. Nos ensaios clínicos foram notificados casos raros de SNM durante o tratamento com aripiprazol. As manifestações clínicas do SNM são hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonómica (pulso ou pressão arterial irregulares, taquicardia, diaforese e arritmia cardíaca). Sinais adicionais podem incluir elevação da creatinafosfoquinase, mioglobinúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. No entanto, foram notificadas elevação da creatinafosfoquinase e rabdomiólise, não necessariamente associadas a SNM. Se um doente desenvolver sinais e sintomas indicativos de SNM, ou apresentar febre elevada inexplicável sem manifestações clínicas adicionais de SNM, todas as substâncias ativas antipsicóticas deverão ser interrompidas, incluindo o aripiprazol.

Convulsões

Nos ensaios clínicos foram notificados casos pouco frequentes de convulsões durante o tratamento com aripiprazol. Consequentemente, o aripiprazol deve ser utilizado com precaução em doentes com antecedentes de crises convulsivas ou com situações associadas a convulsões (ver secção 4.8).

Doentes idosos com psicose relacionada com demência

Aumento da mortalidade
Em três ensaios de aripiprazol controlados por placebo (n = 938; idade média: 82,4 anos; intervalo: 56-99 anos) em doentes idosos com psicose associada à doença de Alzheimer, os doentes tratados com aripiprazol estavam em risco aumentado de morte em comparação com o placebo. A taxa de morte nos doentes tratados com aripiprazol foi de 3,5 % em comparação com 1,7 % no grupo do placebo. Apesar das causas das mortes serem variadas, a maioria das mortes aparentou ser de natureza cardiovascular (por ex. falência cardíaca, morte súbita) ou infeciosa (por ex. pneumonia) (ver secção 4.8).

Reações adversas cerebrovasculares
Nos mesmos ensaios foram notificadas, nos doentes (idade média: 84 anos; intervalo: 78-88 anos), reações adversas cerebrovasculares (por ex. acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório), incluindo casos fatais. Nestes ensaios, de modo global, 1,3 % dos doentes tratados com aripiprazol notificaram reações adversas cerebrovasculares, em comparação com 0,6 % dos doentes tratados com placebo. Esta diferença não foi estatisticamente significativa. No entanto, num destes ensaios, um ensaio de dose fixa, houve uma relação significativa na resposta dependente da dose quanto às reações adversas cerebrovasculares nos doentes tratados com aripiprazol (ver secção 4.8).

O aripiprazol não está indicado para o tratamento de psicose relacionada com demência.

Hiperglicemia e diabetes mellitus
Em doentes tratados com medicamentos antipsicóticos atípicos, incluindo aripiprazol, foi notificada hiperglicemia, em alguns casos extrema e associada a cetoacidose ou coma hiperosmolar ou morte. Os fatores de risco que podem predispor os doentes para complicações graves incluem obesidade e antecedentes familiares de diabetes. Nos ensaios clínicos com aripiprazol não houve diferenças significativas nas taxas de incidência de reações adversas relacionadas com hiperglicemia (incluindo diabetes) nem dos valores laboratoriais de glicemia anómalos, em comparação com o placebo. Não estão disponíveis estimativas precisas do risco de reações adversas relacionadas com hiperglicemia em doentes tratados com aripiprazol e com outros medicamentos antipsicóticos atípicos que permitam comparações diretas. Os doentes tratados com quaisquer medicamentos antipsicóticos, incluindo aripiprazol, devem ser observados quanto a sinais e sintomas de hiperglicemia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e os doentes com diabetes mellitus ou com fatores de risco para diabetes mellitus devem ser regularmente monitorizados quanto ao agravamento do controlo da glucose (ver secção 4.8).

Hipersensibilidade
Tal como com outros medicamentos, podem ocorrer reações de hipersensibilidade com o aripiprazol, caracterizadas por sintomas alérgicos (ver secção 4.8).

Aumento de peso
O aumento de peso é frequentemente observado em doentes esquizofrénicos e com mania bipolar devido às comorbilidades, utilização de antipsicóticos que se sabe que causam aumento de peso, estilo de vida pouco saudável, e que podem levar a complicações graves. O aumento de peso foi notificado na pós-comercialização em doentes medicados com aripiprazol. Quando observado, geralmente é nos doentes com fatores de risco significativos tais como antecedentes de diabetes, doenças da tiroideia ou adenoma da pituitária. Em ensaios clínicos o aripiprazol não mostrou induzir aumento de peso clinicamente relevante em adultos (ver secção 5.1). Em ensaios clínicos com doentes adolescentes com mania bipolar, o aripiprazol mostrou estar associado a aumento de peso após 4 semanas de tratamento. O aumento de peso deve ser monitorizado em doentes adolescentes com mania bipolar. Se o aumento de peso for clinicamente relevante, deve ser considerada uma redução da dose (ver secção 4.8).

Disfagia

Alterações da motilidade esofágica e aspiração foram associadas ao tratamento com antipsicóticos, incluindo o aripiprazol. O aripiprazol e outras substâncias ativas antipsicóticas devem ser utilizados com precaução em doentes com risco de pneumonia por aspiração.

Jogo patológico
Foram notificados casos de jogo patológico no período de pós-comercialização em doentes aos quais foi prescrito aripiprazol, independentemente destes apresentarem antecedentes de jogo. Doentes com antecedentes de jogo patológico podem apresentar um maior risco e devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.8).

Fenilcetonúria
Os comprimidos orodispersíveis de ABILIFY contêm aspartamo, uma fonte de fenilalanina que pode ser prejudicial às pessoas com fenilcetonúria.

Lactose
Os comprimidos de ABILIFY contêm lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp, ou malabsorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

Doentes com comorbilidade associada a perturbação de hiperactividade com défice de atenção (PHDA)
Apesar da elevada frequência de comorbilidade de perturbação bipolar I e PHDA, os dados de segurança disponíveis sobre o uso concomitante de aripiprazol e outros estimulantes são muito limitados. Assim sendo, deve ter-se precaução especial quando estes fármacos são coadministrados.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O aripiprazol tem potencial para acentuar o efeito de certos medicamentos antihipertensores, devido ao seu antagonismo dos recetores α_1-adrenérgicos.

Atendendo aos efeitos primários do aripiprazol no SNC, deverá ter-se precaução quando o aripiprazol for administrado em associação com álcool ou outros medicamentos com ação no SNC e que tenham reações adversas sobreponíveis, tais como a sedação (ver secção 4.8).

Deverá ter-se precaução se o aripiprazol for administrado concomitantemente com medicamentos que se sabe que causam intervalo QT prolongado ou desequilíbrio eletrolítico.

Potencial de outros medicamentos para afetar o aripiprazol
Um bloqueador do ácido gástrico, o antagonista H_2 famotidina, reduz a taxa de absorção do aripiprazol, mas este efeito não foi considerado clinicamente relevante. O aripiprazol é metabolizado por vias múltiplas envolvendo as enzimas CYP2D6 e CYP3A4, mas não as enzimas CYP1A. Consequentemente, não é necessário ajuste posológico para os fumadores.

Quinidina e outros inibidores da CYP2D6
Num ensaio clínico em indivíduos saudáveis, um inibidor potente da CYP2D6 (quinidina) aumentou a AUC do aripiprazol em 107 %, enquanto a C_{max} não foi alterada. A AUC e a C_{max} do dehidro-aripiprazol, o metabolito ativo, diminuíram em 32 % e 47 %. Na administração concomitante de aripiprazol e de quinidina, a dose de aripiprazol deve ser reduzida para aproximadamente metade da dose prescrita. Pode-se esperar que outros inibidores potentes da CYP2D6, tais como a fluoxetina e a paroxetina, tenham efeitos similares e, consequentemente, devem ser aplicadas reduções similares das doses.

Cetoconazol e outros inibidores da CYP3A4
Num ensaio clínico em indivíduos saudáveis, um inibidor potente da CYP3A4 (cetoconazol) aumentou a AUC e a C_{max} do aripiprazol em 63 % e 37 %, respetivamente. A AUC e a C_{max} do dehidro-aripiprazol aumentaram em 77 % e 43 %, respetivamente. Nos metabolizadores fracos da CYP2D6, a utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 pode resultar em

concentrações plasmáticas do aripiprazol mais elevadas, em comparação com as dos metabolizadores extensos da CYP2D6.

Quando se considerar a administração concomitante de cetoconazol ou de outros inibidores potentes da CYP3A4 com aripiprazol, os potenciais benefícios devem compensar os potenciais riscos para o doente. Na administração concomitante de cetoconazol com aripiprazol, a dose de aripiprazol deve ser reduzida para aproximadamente metade da dose prescrita. Pode-se esperar que outros inibidores potentes da CYP3A4, tais como o itraconazol e os inibidores da protease do VIH tenham efeitos similares e, consequentemente, devem ser aplicadas reduções similares das doses.

Após a interrupção do inibidor da CYP2D6 ou CYP3A4, a dose de aripiprazol deve ser aumentada para o valor anterior ao início da terapêutica concomitante.

Quando inibidores fracos da CYP3A4 (por ex. diltiazem ou escitalopram) ou da CYP2D6 são utilizados concomitantemente com aripiprazol, podem ser esperados pequenos aumentos nas concentrações de aripiprazol.

Carbamazepina e outros indutores da CYP3A4
Após a administração concomitante de carbamazepina, um indutor potente da CYP3A4, as médias geométricas da C_{max} e AUC para o aripiprazol foram 68 % e 73 % inferiores, respetivamente, em comparação com a administração do aripiprazol (30 mg) em monoterapia. Similarmente, para o dehidro-aripiprazol, as médias geométricas de C_{max} e AUC após a coadministração de carbamazepina foram 69 % e 71 % inferiores, respetivamente, às obtidas após o tratamento com o aripiprazol em monoterapia.
A dose de aripiprazol deve ser duplicada na administração concomitante de aripiprazol com carbamazepina. Pode-se esperar que outros indutores potentes da CYP3A4 (tais como rifampicina, rifabutina, fenitoína, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina e Hipericão) tenham efeitos semelhantes e, consequentemente, devem ser aplicados aumentos similares das doses. Após a interrupção dos indutores potentes da CYP3A4, a dose de aripiprazol deve ser reduzida para a dose recomendada.

Valproato e lítio
Não houve alterações clinicamente significativas nas concentrações de aripiprazol quando o valproato ou o lítio foram administrados concomitantemente com o aripiprazol.

Síndrome serotoninérgica
Foram notificados casos de síndrome serotoninérgica em doentes a tomar aripiprazol, e os possíveis sinais e sintomas desta condição podem ocorrer especialmente em casos de uso concomitante com outros fármacos serotoninérgicos, tais como os ISRS/ISRSN, ou com fármacos que se sabe que aumentam as concentrações de aripiprazol (ver secção 4.8).

Potencial do aripiprazol para afetar outros medicamentos
Em estudos clínicos, doses de 10-30 mg/dia de aripiprazol não tiveram efeito significativo no metabolismo de substratos das CYP2D6 (razão dextrometorfano/3-metoximorfinano), CYP2C9 (varfarina), CYP2C19 (omeprazol) e CYP3A4 (dextrometorfano). Adicionalmente, o aripiprazol e o dehidro-aripiprazol não mostraram potencial para alterar *in vitro* o metabolismo mediado pela CYP1A2. Consequentemente, não é provável que o aripiprazol cause interações medicamentosas clinicamente importantes mediadas por estas enzimas.

Quando o aripiprazol foi administrado concomitantemente com valproato, lítio ou lamotrigina, não houve alteração clinicamente importante nas concentrações de valproato, lítio ou lamotrigina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Não existem ensaios adequados e bem controlados do aripiprazol em mulheres grávidas. Foram notificadas anomalias congénitas; no entanto não pôde ser estabelecida uma relação causal com o

aripiprazol. Os estudos em animais não podem excluir a potencial toxicidade no desenvolvimento (ver secção 5.3). As doentes devem ser aconselhadas a informar o médico caso engravidem ou tencionem engravidar durante o tratamento com aripiprazol. Devido à informação de segurança insuficiente no ser humano e a preocupações levantadas pelos estudos de reprodução em animais, este medicamento não deverá ser utilizado na gravidez, a não ser que os benefícios esperados justifiquem claramente os riscos potenciais para o feto.

Os recém-nascidos expostos durante o terceiro trimestre de gravidez a antipsicóticos (incluindo o aripiprazol) estão em risco de ocorrência de reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação que podem variar em gravidade e duração após a administração. Foram notificados agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, sofrimento respiratório ou perturbação da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados.

Amamentação
O aripiprazol é excretado no leite humano. As doentes devem ser aconselhadas a não amamentar durante o tratamento com aripiprazol.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Tal como com outros antipsicóticos, os doentes devem ser advertidos quanto à necessidade de tomarem precauções quando operarem com máquinas perigosas, incluindo veículos a motor, até que tenham evidência razoável de que o aripiprazol não os afeta de modo adverso. Alguns doentes pediátricos com perturbação bipolar I apresentam uma incidência aumentada de sonolência e fadiga. (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência em ensaios controlados por placebo são acatisia e náuseas, ocorrendo cada uma em mais de 3 % dos doentes tratados com aripiprazol por via oral.

Lista tabelar de reações adversas

Todas as RAM são apresentadas na lista por classes de sistemas de órgãos e frequência; muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100,< 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1 000,< 1/100), raros (≥ 1/10 000,< 1/1 000), muito raros (< 1/10 000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

A frequência das reações adversas notificadas durante a fase de pós-comercialização não pode ser determinada, uma vez que derivam de relatos espontâneos. Consequentemente, a frequência destes acontecimentos adversos é qualificada como "desconhecida".

	Frequentes	**Pouco frequentes**	**Desconhecido**
Doenças do sangue e do sistema linfático			Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário			Reação alérgica (por ex. reação anafilática, angioedema incluindo língua inchada, edema da língua, edema facial, prurido ou urticária)
Doenças endócrinas		Hiperprolactinemia	Coma hiperosmolar diabético Cetoacidose diabética Hiperglicemia
Doenças do	Diabetes mellitus	Hiperglicemia	Hiponatremia

	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
metabolismo e da nutrição			Anorexia Peso diminuído Aumento de peso
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia Ansiedade Irrequietude	Depressão Hipersexualidade	Tentativa de suicídio, ideação suicida e suicídio consumado (ver secção 4.4) Jogo patológico Agressividade Agitação Nervosismo
Doenças do sistema nervoso	Acatisia Afeção extrapiramidal Tremor Cefaleia Sedação Sonolência Tonturas	Discinesia tardia Distonia	Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) Convulsão tónico-clónica Síndrome serotoninérgica Distúrbio da fala
Afeções oculares	Visão turva	Diplopia	
Cardiopatias		Taquicardia	Morte súbita inexplicável Torsades de pointes Prolongamento do intervalo QT Arritmias ventriculares Paragem cardíaca Bradicardia
Vasculopatias		Hipotensão ortostática	Tromboembolia venosa (incluindo embolia pulmonar e trombose venosa profunda) Hipertensão Síncope
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Soluços	Pneumonia por aspiração Laringoespasmo Espasmo orofaríngeo
Doenças gastrointestinais	Obstipação Dispepsia Náuseas Hipersecreção salivar Vómito		Pancreatite Disfagia Diarreia Mal-estar abdominal Desconforto do estômago
Afeções hepatobiliares			Insuficiência hepática Hepatite Icterícia Aumento da alanina aminotransferase (ALT) Aumento da aspartato aminotransferase (AST) Aumento da gama-glutamiltransferase (GGT) Aumento da fosfatase alcalina
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupção cutânea Reação de fotossensibilidade Alopecia Hiperidrose
Afeções			Rabdomiólise

	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Mialgia Rigidez
Doenças renais e urinárias			Incontinência urinária Retenção urinária
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais			Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Priapismo
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga		Perturbação na regulação da temperatura (por exemplo, hipotermia, pirexia) Dor torácica Edema periférico
Exames complementares de diagnóstico			Glicemia aumentada Hemoglobina glicosilada aumentada Flutuação da glicose no sangue Aumento da creatinafosfoquinase

Descrição das reações adversas selecionadas

Sintomas extrapiramidais (EPS)
Esquizofrenia: num ensaio controlado de longa duração, de 52 semanas, os doentes tratados com aripiprazol apresentaram uma menor incidência geral (25,8 %) de EPS, incluindo parkinsonismo, acatisia, distonia e discinesia, em comparação com os tratados com haloperidol (57,3 %). Num ensaio controlado por placebo de longa duração, de 26 semanas, a incidência de EPS foi de 19 % para os doentes tratados com aripiprazol e de 13,1 % para os doentes tratados com placebo. Num outro ensaio controlado de longa duração, de 26 semanas, a incidência de EPS foi de 14,8 % para os doentes tratados com aripiprazol e de 15,1 % para os doentes tratados com olanzapina.

Episódios maníacos na perturbação bipolar I: num ensaio controlado de 12 semanas, a incidência de EPS foi de 23,5 % para os doentes tratados com aripiprazol e de 53,3 % para os doentes tratados com haloperidol. Noutro ensaio de 12 semanas, a incidência de EPS foi de 26,6 % para os doentes tratados com aripiprazol e de 17,6 % para os doentes tratados com lítio. Na fase de manutenção de um ensaio controlado por placebo de longa duração de 26 semanas, a incidência de EPS foi de 18,2 % para os doentes tratados com aripiprazol e de 15,7 % para os doentes tratados com placebo.

Acatisia
Em ensaios controlados por placebo, a incidência de acatisia nos doentes bipolares foi de 12,1 % com aripiprazol e de 3,2 % com placebo. Nos doentes com esquizofrenia, a incidência de acatisia foi de 6,2 % com aripiprazol e de 3,0 % com placebo.

Distonia
Efeito de classe: em indivíduos suscetíveis podem ocorrer sintomas de distonia, contrações de grupos musculares anómalas prolongadas durante os primeiros dias do tratamento. Os sintomas distónicos incluem: espasmo dos músculos do pescoço, por vezes progredindo para aperto da garganta, dificuldade em deglutir, dificuldade em respirar e/ou protusão da língua. Apesar destes sintomas poderem ocorrer com doses baixas, verificam-se com mais frequência e maior gravidade com doses altas dos antipsicóticos de primeira geração mais potentes. É observado um risco elevado de distonia aguda nos indivíduos do sexo masculino e em grupos etários mais jovens.

Prolactina

Em ensaios clínicos para as indicações aprovadas e na pós-comercialização, tanto o aumento como a diminuição da prolactina sérica relativamente ao momento basal foram observados com aripiprazol (secção 5.1).

Parâmetros laboratoriais
As comparações entre o aripiprazol e o placebo quanto às percentagens de doentes com alterações nos parâmetros dos testes laboratoriais de rotina e nos parâmetros lipídicos (ver secção 5.1) potencialmente relevantes para a clínica não revelaram diferenças clinicamente importantes. Foram observadas elevações da creatinafosfoquinase (CPK), geralmente transitórias e assintomáticas, em 3,5 % dos doentes tratados com aripiprazol em comparação com 2,0 % dos doentes que receberam placebo.

<u>População pediátrica</u>

Esquizofrenia em adolescentes com idade igual ou superior a 15 anos
Num ensaio clínico de curta duração controlado por placebo envolvendo 302 adolescentes (13-17 anos de idade) com esquizofrenia, a frequência e o tipo de efeitos indesejáveis foram semelhantes aos observados em adultos, exceto para as seguintes reações que foram notificadas com maior frequência em adolescentes a receber aripiprazol do que em adultos a receber aripiprazol (e com maior frequência do que com o placebo):
Sonolência/sedação e afeção extrapiramidal foram notificados muito frequentemente (≥ 1/10), e boca seca, apetite aumentado e hipotensão ortostática foram notificados frequentemente (≥ 1/100, < 1/10).
O perfil de segurança na extensão do ensaio de 26 semanas sem ocultação foi semelhante ao observado no ensaio de curta duração controlado por placebo.
O perfil de segurança num ensaio clínico de longo prazo, em dupla ocultação e controlado por placebo, foi também semelhante exceto nas seguintes reações, que foram notificadas com maior frequência do que em doentes pediátricos a tomar placebo: peso diminuído, insulinemia aumentada, arritmia e leucopenia foram notificados frequentemente (≥ 1/100,< 1/10).

No grupo de população de adolescentes com esquizofrenia (13-17 anos de idade) com exposição até 2 anos, a incidência de níveis séricos de prolactina baixos nos indivíduos do sexo feminino (< 3 ng/ml) e nos indivíduos do sexo masculino (< 2 ng/ml) foi de 29,5 % e 48,3 %, respetivamente. No grupo de população de adolescentes com esquizofrenia (13-17 anos de idade) com exposição ao aripioprazol de 5 a 30 mg até 72 meses, a incidência de níveis séricos de prolactina baixos nos indivíduos do sexo feminino (< 3 ng/ml) e nos indivíduos do sexo masculino (< 2 ng/ml) foi de 25,6 % e 45,0 %, respetivamente.
Em dois ensaios de longo prazo com doentes adolescentes (13-17 anos de idade) esquizofrénicos e bipolares tratados com aripiprazol, a incidência de níveis séricos de prolactina baixos nos indivíduos do sexo feminino (< 3 ng/ml) e nos indivíduos do sexo masculino (< 2 ng/ml) foi de 37,0% e 59,4 %, respetivamente.

Episódios maníacos na perturbação bipolar I em adolescentes com idade igual ou superior a 13 anos
A frequência e o tipo de efeitos indesejáveis em adolescentes com perturbação bipolar I foram semelhantes aos observados nos adultos, com exceção das seguintes reações: muito frequentes (≥ 1/10) sonolência (23,0 %), afeção extrapiramidal (18,4 %), acatisia (16,0 %), e fadiga (11,8 %); e frequentes (≥ 1/100, < 1/10) dor abdominal alta, frequência cardíaca aumentada, aumento de peso, apetite aumentado, espasmos musculares e discinesia.

Os efeitos indesejáveis seguintes tiveram uma possível relação dose resposta: afeção extrapiramidal (as incidências foram 10 mg, 9,1 %, 30 mg, 28,8 %, placebo, 1,7 %); e acatisia (as incidências foram 10 mg, 12,1 %, 30 mg, 20,3 %, placebo, 1,7 %).

Nas semanas 12 e 30, as alterações médias no peso corporal dos adolescentes com perturbação bipolar I para o aripiprazol foram 2,4 kg e 5,8 kg e para o placebo foram 0,2 kg e 2,3 kg, respetivamente.

Na população pediátrica, foi observado com mais frequência sonolência e fadiga nos doentes com perturbação bipolar, quando comparado com doentes com esquizofrenia.

Na população pediátrica bipolar (10-17 anos) com exposição até 30 semanas, a incidência de níveis séricos baixos de prolactina nos indivíduos do sexo feminino (< 3 ng/ml) e nos indivíduos do sexo masculino (< 2 ng/ml) foi de 28,0 % e 53,3 %, respetivamente.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas
Em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização, a sobredosagem aguda apenas com aripiprazol, acidental ou intencional, foi identificada em doentes adultos com doses estimadas notificadas até 1.260 mg, sem casos fatais. Os sinais e sintomas potencialmente importantes do ponto de vista médico incluiram letargia, aumento da pressão sanguínea, sonolência, taquicardia, náuseas, vómitos e diarreia. Adicionalmente, foram recebidas notificações de sobredosagem acidental apenas com aripiprazol (até 195 mg) em crianças, sem casos fatais. Os sinais e sintomas notificados, potencialmente graves do ponto de vista médico, incluiram sonolência, perda transitória da consciência e sintomas extrapiramidais.

Controlo da sobredosagem
O controlo da sobredosagem deve centrar-se na terapêutica de suporte com a manutenção adequada das vias aéreas, oxigenação e ventilação e no controlo dos sintomas. Deve ser considerada a possibilidade do envolvimento de vários medicamentos. Consequentemente, a monitorização cardíaca deve ser iniciada de imediato e deve incluir monitorização eletrocardiográfica contínua para detetar possíveis arritmias. Após qualquer confirmação, ou suspeita de sobredosagem com aripiprazol deve manter-se a vigilância médica e a monitorização cuidadosas até à recuperação do doente.

O carvão ativado (50 g), administrado uma hora depois do aripiprazol, diminuiu a C_{max} do aripiprazol em cerca de 41 % e a AUC em cerca de 51 %, sugerindo que o carvão pode ser eficaz no tratamento da sobredosagem.

Hemodiálise
Apesar de não haver informação sobre o efeito da hemodiálise no tratamento da sobredosagem com aripiprazol, não é provável que a hemodiálise seja útil no controlo da sobredosagem, uma vez que o aripiprazol se liga largamente às proteínas plasmáticas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros antipsicóticos, código ATC: N05AX12

Mecanismo de ação
Foi proposto que a eficácia do aripiprazol na esquizofrenia e na perturbação bipolar I é mediada através da combinação de agonismo parcial nos recetores dopaminérgicos D_2 e serotoninérgicos 5-HT_{1A} e antagonismo nos recetores serotoninérgicos 5-HT_{2A}. O aripiprazol exibiu propriedades antagonistas em modelos animais de hiperatividade dopaminérgica e propriedades agonistas em modelos animais de hipoactividade dopaminérgica. O aripiprazol exibiu *in vitro* grande afinidade de ligação para os recetores dopaminérgicos D_2 e D_3 e serotoninérgicos 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} e afinidade moderada para os recetores dopaminérgicos D_4, serotoninérgicos 5-HT_{2C} e 5-HT_7, alfa 1 adrenérgicos e histamínicos H_1. O aripiprazol também exibiu afinidade de ligação moderada para os locais de

recaptação de serotonina e afinidade não apreciável para os recetores muscarínicos. A interação com recetores para além dos subtipos dopaminérgico e serotoninérgico pode explicar alguns dos outros efeitos clínicos do aripiprazol.

Doses de aripiprazol de 0,5 a 30 mg administradas uma vez ao dia a indivíduos saudáveis durante 2 semanas, produziram uma redução dose-dependente na ligação de ^{11}C-raclopride, um ligando específico dos recetores D_2/D_3 aos caudados e putamen detetados por tomografia de emissão de positrões.

Eficácia e segurança clínicas

Esquizofrenia
Em três ensaios controlados com placebo de curta duração (4 a 6 semanas) envolvendo 1.228 doentes adultos esquizofrénicos, apresentando tanto sintomas negativos como positivos, o aripiprazol foi estatisticamente associado a melhorias significativamente maiores nos sintomas psicóticos em comparação com o placebo.

O aripiprazol é eficaz na manutenção da melhoria clínica durante a terapêutica continuada em doentes adultos que mostraram resposta ao tratamento inicial. Num ensaio controlado com haloperidol a proporção de doentes com resposta e que mantiveram a resposta aos medicamentos às 52 semanas foi semelhante em ambos os grupos (aripiprazol 77 % e haloperidol 73 %). A taxa global de conclusão foi significativamente maior para os doentes medicados com aripiprazol (43 %) do que com o haloperidol (30 %). Os valores reais nas escalas utilizadas como parâmetros secundários, incluindo PANSS e a Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg mostraram uma melhoria significativa em relação ao haloperidol.
Num ensaio de 26 semanas, controlado com placebo em adultos com esquizofrenia crónica estabilizada, o aripiprazol teve uma redução significativamente maior na taxa de recaída, 34 % no grupo do aripiprazol e 57 % no placebo.

Aumento de peso
Em ensaios clínicos o aripiprazol não mostrou induzir aumento de peso clinicamente relevante. Num estudo multinacional sobre a esquizofrenia, em dupla ocultação, controlado com olanzapina, de 26 semanas de duração, em que foram incluídos 314 doentes adultos e o parâmetro primário era o aumento de peso, significativamente menos doentes medicados com aripiprazol (n = 18, ou 13 % dos doentes avaliáveis) tiveram, pelo menos, 7 % de aumento de peso em relação ao valor basal (i.e. um aumento de, pelo menos, 5,6 kg para um peso basal médio de cerca de 80,5 kg) em comparação com a olanzapina (n = 45, ou 33 % dos doentes avaliáveis).

Parâmetros lipídicos
Numa análise de grupo dos parâmetros lipídicos de ensaios clínicos controlados por placebo em adultos, o aripiprazol não mostrou induzir alterações nos níveis de colesterol total, triglicéridos, HDL e LDL clinicamente relevantes.
-Colesterol total: a incidência de alterações nos níveis de normal (< 5,18 mmol/l) para elevado (≥ 6,22 mmol/l) foi 2,5 % para o aripiprazol e 2,8 % para o placebo e a mediana da alteração do valor de base foi −0,15 mmol/l (IC de 95 %: −0,182, −0,115) para o aripiprazol e −,11 mmol/l (IC de 95 %: −0,148, −0,066) para o placebo.
-Triglicéridos em jejum: a incidência de alterações nos níveis de normal (< 1,69 mmol/l) para elevado (≥ 2,26 mmol/l) foi 7,4 % para o aripiprazol e 7,0 % para o placebo e a mediana da alteração do valor de base foi −0,11 mmol/l (IC de 95 %: −0,182, −0,046) para o aripiprazol e −0,07 mmol/l (IC de 95 %: −0,148, 0,007) para o placebo.
-HDL: a incidência de alterações nos níveis de normal (≥ 1,04 mmol/l) para baixo (< 1,04 mmol/l) foi 11,4 % para o aripiprazol e 12,5 % para o placebo e a mediana da alteração do valor de base foi −0,03 mmol/l (IC de 95 %: −0,046, −0,017) para o aripiprazol e −0,04 mmol/l (IC de 95 %: −0,056, −0,022) para o placebo.
-LDL em jejum: a incidência de alterações nos níveis de normal (< 2,59 mmol/l) para elevado (≥ 4,14 mmol/l) foi 0,6 % para o aripiprazol e 0,7 % para o placebo e mediana da alteração do valor de base foi −0,09 mmol/l (IC de 95 %: −0,139, −0,047) para o aripiprazol e −0,06 mmol/l (IC de 95 %:

−0,116, −0,012) para o placebo.

Prolactina
Os níveis de prolactina foram avaliados em todos os ensaios de todas as doses de aripiprazol (n = 28.242). A incidência de hiperprolactinemia ou aumento da prolactina sérica em doentes tratados com aripiprazol (0,3 %) foi semelhante à verificada com o placebo (0,2 %). Para os doentes a receber aripiprazol, o tempo mediano até ao aparecimento foi de 42 dias e a duração mediana foi de 34 dias.

A incidência de hipoprolactinemia ou diminuição da prolactina sérica em doentes tratados com aripiprazol foi de 0,4 %, comparativamente a 0,02 % para os doentes tratados com placebo. Para os doentes a receber aripiprazol, o tempo mediano até ao aparecimento foi de 30 dias e a duração mediana foi de 194 dias.

Episódios maníacos na perturbação bipolar I
Em dois ensaios em monoterapia de 3 semanas controlados com placebo com dose flexível, envolvendo doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de perturbação bipolar I, o aripiprazol demonstrou uma eficácia superior ao placebo na redução dos sintomas maníacos durante 3 semanas. Estes ensaios incluíram doentes com ou sem episódios psicóticos e com ou sem cursos cíclicos rápidos.
Num ensaio em monoterapia de 3 semanas controlado com placebo com dose fixa, envolvendo doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de perturbação bipolar I, o aripiprazol falhou na demonstração de eficácia superior ao placebo.

Em dois ensaios em monoterapia de 12 semanas controlados com placebo e comparadores ativos, em doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de perturbação bipolar I, com ou sem episódios psicóticos, o aripiprazol demonstrou eficácia superior ao placebo na 3ª semana e uma manutenção de efeito comparável ao lítio ou ao haloperidol à 12ª semana. O aripiprazol, na semana 12, também demonstrou uma proporção comparável de doentes em remissão sintomática da mania em relação ao lítio ou ao haloperidol.

Num ensaio de 6 semanas, controlado com placebo, envolvendo doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de perturbação bipolar I, com ou sem episódios psicóticos, que não respondiam parcialmente ao lítio ou ao valproato em monoterapia durante 2 semanas em concentrações séricas terapêuticas, a adição de aripiprazol como terapêutica adjuvante resultou numa eficácia superior na redução dos sintomas de mania relativamente a monoterapia com lítio ou haloperidol.

Num ensaio de 26 semanas, controlado com placebo, seguido de uma extensão de 74 semanas, em doentes maníacos que atingiram remissão durante o tratamento com aripiprazol numa fase de estabilização antes da aleatorização, o aripiprazol demonstrou superioridade sobre o placebo na prevenção da recorrência bipolar, principalmente na prevenção da recorrência para a mania, mas falhou na demonstração da superioridade sobre o placebo na prevenção da recorrência para a depressão.

Num ensaio de 52 semanas, controlado com placebo, em doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de perturbação bipolar I em curso, que atingiram remissão sustentada (pontuações totais de Y-MRS e MADRRS ≤ 12) com aripiprazol (10 mg/dia a 30 mg/dia) como terapêutica adjuvante ao lítio ou ao valproato durante 12 semanas consecutivas, a terapêutica adjuvante com aripiprazol demonstrou superioridade sobre o placebo com uma diminuição de risco de 46 % (taxa de risco de 0,54) na prevenção da recorrência bipolar e uma diminuição de risco de 65 % (taxa de risco de 0,35) na prevenção da recorrência para a mania sobre a terapêutica adjuvante com placebo, mas falhou na demonstração da superioridade sobre o placebo na prevenção da recorrência para a depressão. A terapêutica adjuvante com aripiprazol demonstrou superioridade sobre o placebo na medição secundária de resultados, CGI-BP, pontuação de Severidade de Doença (mania). Neste ensaio, para determinar a ausência parcial de resposta, os doentes foram atribuídos pelos investigadores para lítio ou valproato em monoterapia sem ocultação. Os doentes foram estabilizados durante pelo menos 12 semanas consecutivas com aripiprazol em associação com o mesmo estabilizador do humor. Os doentes estabilizados foram então aleatorizados para continuar a terapêutica com o mesmo

estabilizador do humor, em associação com aripiprazol ou placebo, em dupla ocultação. Na fase de aleatorização foram avaliados quatro subgrupos de estabilizadores do humor: aripiprazol + lítio, aripiprazol + valproato, placebo + lítio e placebo + valproato. Para o braço em tratamento adjuvante, as taxas de Kaplan-Meier obtidas para recorrência a qualquer episódio de humor foram de 16 % para aripiprazol + lítio e 18 % para aripiprazol + valproato em comparação com 45 % para placebo + lítio e 19 % para placebo + valproato.

<u>População pediátrica</u>

Esquizofrenia em adolescentes
Num ensaio de 6 semanas controlado por placebo envolvendo 302 doentes adolescentes com esquizofrenia (13-17 anos de idade), apresentando sintomas positivos ou negativos, o aripiprazol foi associado a melhorias estatisticamente superiores e significativas dos sintomas psicóticos em comparação com o placebo. Numa subanálise dos doentes adolescentes com idades entre 15 e 17 anos, representando 74 % da população total participante, a manutenção do efeito foi observado durante a extensão do ensaio de 26 semanas sem ocultação.

Num ensaio de 60 a 89 semanas, realizado em dupla ocultação, aleatorizado, controlado por placebo, envolvendo adolescentes (n = 146; 13-17 anos de idade) com esquizofrenia, observou-se uma diferença estatisticamente significativa na taxa de recaídas dos sintomas psicóticos entre os grupos de tratamento com aripiprazol (19,39 %) e placebo (37,50 %). A estimativa pontual da taxa de risco foi de 0,461 (intervalo de confiança de 95%: 0,242-0,879) para a globalidade da população. Em análises de subgrupos, a estimativa pontual da taxa de risco em indivíduos com 13 a 14 anos de idade foi de 0,495, em comparação com 0,454 entre indivíduos com 15 a 17 anos de idade. Porém, a estimativa da taxa de risco do grupo mais jovem (13-14 anos) não foi precisa, refletindo o número reduzido de indivíduos nesse grupo (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), e o intervalo de confiança para esta estimativa (variação entre 0,151 e 1,628) não permitiu retirar conclusões sobre a presença de um efeito do tratamento. Em oposição, o intervalo de confiança de 95% para a taxa de risco do subgrupo mais velho (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) foi de 0,242 a 0,879, pelo que se pode concluir a existência de um efeito do tratamento em doentes mais velhos.

Episódios maníacos na perturbação bipolar I em crianças e adolescentes
Aripiprazol foi estudado num ensaio de 30 semanas controlado por placebo envolvendo 296 crianças e adolescentes (10-17 anos de idade) que cumpriram o critério do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) para a perturbação bipolar I com episódios maníacos ou mistos com ou sem sintomas psicóticos e que apresentaram uma pontuação ≥ 20 na *Young Mania Rating Scale* (Y-MRS) na linha de base. De entre os doentes incluídos na análise da eficácia primária, 139 doentes apresentaram um diagnóstico de comorbilidade atual para PHDA (Perturbação de Hiperactividade com Défice de Atenção).

Na semana 4 e 12, o aripiprazol foi superior ao placebo na mudança da linha de base na pontuação total na Y-MRS. Numa análise *post-hoc*, a melhoria em relação ao placebo foi mais pronunciada nos doentes com comorbilidade associada a PHDA, quando comparado com o grupo sem PHDA que não apresentou diferença relativamente ao placebo. Não foi estabelecida a prevenção de recidivas.

Tabela 1: Melhoria média na escala Y-MRS desde a linha de base nas comorbilidades psiquiátricas

Comorbilidades psiquiátricas	Semana 4	Semana 12	**PHDA**	Semana 4	Semana 12
ABILIFY 10 mg (n = 48)	14,9	15,1	ABILIFY 10 mg (n = 44)	15,2	15,6
ABILIFY 30 mg (n = 51)	16,7	16,9	ABILIFY 30 mg (n = 48)	15,9	16,7
Placebo (n = 52)[a]	7,0	8,2	Placebo (n = 47)[b]	6,3	7,0

Sem comorbilidades psiquiátricas	Semana 4	Semana 12	**Sem PHDA**	Semana 4	Semana 12
ABILIFY 10 mg (n = 27)	12,8	15,9	ABILIFY 10 mg (n = 37)	12,7	15,7
ABILIFY 30 mg (n = 25)	15,3	14,7	ABILIFY 30 mg (n = 30)	14,6	13,4
Placebo (n = 18)	9,4	9,7	Placebo (n = 25)	9,9	10,0

[a] n = 51 à Semana 4
[b] n = 46 à Semana 4

Nos doentes a receber 30 mg, os efeitos adversos mais frequentes que necessitam de tratamento urgente são perturbação extrapiramidal (28,3 %), sonolência (27,3 %), cefaleias (23,2 %) e náuseas (14,1 %). O aumento médio de peso foi 2,9 kg nas 30 semanas de intervalo de tratamento, quando comparado com doentes tratados com placebo que tiveram um aumento de 0,98 kg.

Irritabilidade associada a perturbação autística em doentes pediátricos (ver secção 4.2)
Aripiprazol foi estudado em doentes com idades entre os 6 e 17 anos em dois ensaios de oito semanas controlados por placebo [uma dose flexível (2-15 mg/dia) e uma dose fixa (5, 10 ou 15 mg/dia)] e num ensaio sem ocultação de 52 semanas. A dose inicialmente administrada nestes ensaios foi de 2 mg/dia, aumentando para 5 mg/dia após uma semana, e sofrendo aumentos semanais subsequentes de 5 mg/dia até à dose pretendida. Mais de 75 % dos doentes tinham menos de 13 anos de idade. O aripiprazol demonstrou eficácia estatisticamente superior em comparação com o placebo na subescala de irritabilidade "*Aberrant Behavior Checklist Irritability subscale*". No entanto, a relevância clínica destes resultados não foi ainda estabelecida. O perfil de segurança incluiu aumento de peso e alterações nos níveis de prolactina. A duração do estudo de segurança a longo prazo foi limitada a 52 semanas. Nos ensaios agrupados, a incidência de níveis séricos de prolactina baixos nos indivíduos do sexo feminino (< 3 ng/ml) e nos indivíduos do sexo masculino (< 2 ng/ml) nos doentes tratados com aripiprazol foi de 27/46 (58,7 %) e 258/298 (86,6 %), respetivamente. Nos ensaios clínicos controlados por placebo, o aumento de peso médio foi de 0,4 kg para o placebo e 1,6 kg para o aripiprazol.

O aripiprazol foi igualmente estudado num ensaio de manutenção de longa duração controlado por placebo. Os doentes com uma resposta estável após uma estabilização de 13-26 semanas com aripiprazol (2-15 mg/dia), ou mantiveram tratamento com aripiprazol ou mudaram para placebo por mais 16 semanas. As taxas de recidiva Kaplan-Meier na semana 16 foram de 35 % para o aripiprazol e de 52 % para o placebo; a razão de risco de recidiva ao fim de 16 semanas (aripiprazol/placebo) foi de 0,57 (diferença estatisticamente não significativa). Foi observado na segunda fase (16 semanas) do ensaio um ganho de peso médio durante a fase de estabilização (até 26 semanas) com aripiprazol de 3,2 kg e um ganho médio adicional de 2,2 kg para o aripiprazol quando comparado com 0,6 kg para o placebo. Sintomas extrapiramidais foram principalmente notificados durante a fase de estabilização em 17 % dos doentes, tendo o tremor representado 6,5 %.

Tiques associados à Síndrome de Tourette em doentes pediátricos (consultar a secção 4.2)
A eficácia do aripiprazol foi estudada em doentes pediátricos com Síndrome de *Tourette* (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) num estudo aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo, de 8 semanas, utilizando um modelo de grupos de tratamento com base no peso, com dose fixa no intervalo de dose de 5 mg/dia a 20 mg/dia e uma dose inicial de 2 mg. Os doentes tinham entre 7 e 17 anos de idade e apresentaram um valor inicial médio de 30 na pontuação total de tiques (TTS) da *Yale Global Tic Severity Scale* (YGTSS). O aripiprazol apresentou uma melhoria na alteração da TTS-YGTSS, do valor inicial para a semana 8, de 13,35para o grupo de dose baixa (5 mg ou 10 mg) e de 16,94 para o grupo de dose elevada (10 mg ou 20 mg), em comparação com uma melhoria de 7,09 no grupo de placebo.

A eficácia do aripiprazol em doentes pediátricos com Síndrome de Tourette (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) também foi avaliada com um intervalo de dose flexível de 2 mg/dia a 20 mg/dia e uma dose inicial de 2 mg, num estudo aleatorizado, duplamente cego, controlado por placebo, de

10 semanas, realizado na Coreia do Sul. Os doentes tinham entre 6 e 18 anos, e apresentaram uma pontuação inicial média de 29 na TTS-YGTSS. O grupo de aripiprazol apresentou uma melhoria na alteração da TTS-YGTSS, do valor inicial para a semana 10, de 14,97, em comparação com uma melhoria de 9,62 no grupo de placebo.

Em ambos os estudos de curto prazo, a relevância clínica dos resultados de eficácia não foi estabelecida, considerando a magnitude do efeito do tratamento comparativamente com o grande efeito do placebo e os efeitos pouco claros sobre o funcionamento psicossocial. Não estão disponíveis dados de longo prazo no que diz respeito à eficácia e à segurança do aripiprazol nesta doença flutuante.

A Agência Europeia do Medicamento diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ABILIFY em um ou mais sub-grupos da população pediátrica no tratamento da esquizofrenia e no tratamento da perturbação bipolar afetiva (ver secção 4.2 para mais informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
O aripiprazol é bem absorvido, e as concentrações plasmáticas máximas ocorrem entre 3-5 horas após a administração. O aripiprazol sofre metabolização pré-sistémica mínima. A biodisponibilidade oral absoluta da formulação de comprimidos é de 87 %. Uma refeição com elevado teor de lípidos não afeta a farmacocinética do aripiprazol.

Distribuição
O aripiprazol distribui-se largamente pelo corpo com um volume de distribuição aparente de 4,9 l/kg, indicando extensa distribuição extravascular. Em concentrações terapêuticas, a ligação do aripiprazol e do dehidro-aripiprazol às proteínas séricas é superior a 99 %, ligando-se principalmente à albumina.

Biotransformação
O aripiprazol é extensamente metabolizado pelo fígado, principalmente por três vias de biotransformação: desidrogenação, hidroxilação e N-desalquilação. Com base em estudos *in vitro*, as enzimas CYP3A4 e CYP2D6 são responsáveis pela desidrogenação e hidroxilação do aripiprazol e a N-desalquilação é catalisada pela CYP3A4. O aripiprazol é a fração de medicamento predominante na circulação sistémica. No estado de equilíbrio, o dehidro-aripiprazol, o metabolito ativo, representa cerca de 40 % da AUC do aripiprazol no plasma.

Eliminação
As semividas de eliminação médias para o aripiprazol são de aproximadamente 75 horas nos metabolizadores extensos da CYP2D6 e de aproximadamente 146 horas nos metabolizadores fracos da CYP2D6.

A depuração corporal total do aripiprazol é de 0,7 ml/min/kg, sendo principalmente hepática.

Após uma dose oral única de aripiprazol marcado com ^{14}C, cerca de 27 % da radioatividade administrada foi recuperada na urina e aproximadamente 60 % nas fezes. Menos de 1 % do aripiprazol inalterado foi excretado na urina e aproximadamente 18 % foi recuperado inalterado nas fezes.

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

População pediátrica
A farmacocinética do aripiprazol e do dehidro-aripiprazol em doentes pediátricos com idade entre 10 e 17 anos foi semelhante à do adulto após correção para as diferenças de peso corporal.

Idosos
Não há diferenças na farmacocinética do aripiprazol entre indivíduos idosos saudáveis e indivíduos adultos mais jovens, nem há qualquer efeito detetável dependente da idade numa análise da

farmacocinética da população em doentes esquizofrénicos.

Sexo
Não há diferenças na farmacocinética do aripiprazol entre indivíduos saudáveis do sexo masculino e feminino, nem há qualquer efeito detetável dependente do sexo numa análise da farmacocinética da população em doentes esquizofrénicos.

Hábitos tabágicos
A avaliação da farmacocinética populacional não revelou evidência de diferenças clinicamente significativas relacionadas com o tabagismo na farmacocinética do aripiprazol.

Raça
A avaliação farmacocinética da população não revelou qualquer evidência de diferenças relacionadas com a raça na farmacocinética de aripiprazol.

Compromisso renal
As características farmacocinéticas do aripiprazol e do dehidro-aripiprazol foram semelhantes em doentes com doença renal grave quando comparadas com as de indivíduos saudáveis jovens.

Compromisso hepático
Um estudo de dose única em indivíduos com cirrose hepática de grau variável (Classe Child-Pugh A, B e C) não revelou um efeito significativo da insuficiência hepática na farmacocinética do aripiprazol e do dehidro-aripiprazol, mas o estudo incluiu apenas 3 doentes com cirrose hepática de Classe C, o que é insuficiente para concluir sobre a sua capacidade metabólica.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos de segurança não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Os efeitos toxicológicos importantes apenas se observaram a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, indicando que estes efeitos foram limitados ou sem relevância na utilização clínica. Estes incluiram: toxicidade adrenocortical dose-dependente (acumulação do pigmento lipofuscina e/ou perda celular no parênquima) em ratos após 104 semanas com 20 a 60 mg/kg/dia (3 a 10 vezes a AUC do estado de equilíbrio média na dose humana máxima recomendada) e aumento dos carcinomas adrenocorticais e adenomas/carcinomas adrenocorticais combinados no rato fêmea com 60 mg/kg/dia (10 vezes a AUC do estado de equilíbrio média na dose humana máxima recomendada). A maior exposição não tumorigénica nos ratos fêmea foi de 7 vezes a exposição humana na dose recomendada.

Um resultado adicional foi a colelitíase como consequência da precipitação de conjugados sulfato de metabolitos hidroxilados do aripiprazol na bílis de macacos após administração oral repetida com 25 a 125 mg/kg/dia (1 a 3 vezes a AUC do estado de equilíbrio média na dose clínica máxima recomendada ou 16 a 81 vezes a dose humana máxima recomendada com base em mg/m^2). No entanto, as concentrações de conjugados sulfato de aripiprazol hidroxilado na bílis humana na dose proposta mais elevada, 30 mg por dia, não foram superiores a 6 % das concentrações biliares encontradas nos macacos no estudo de 39 semanas e estão bem abaixo (6 %) dos seus limites de solubilidade *in vitro.*

Nos estudos de dose repetida em ratos e cães jovens, o perfil de toxicidade do aripiprazol foi comparável ao observado nos animais adultos, e não houve evidência de neurotoxicidade nem de efeitos adversos no desenvolvimento.

Com base nos resultados de todos os testes padrão de genotoxicidade, o aripiprazol foi considerado não genotóxico. O aripiprazol não alterou a fertilidade em estudos de toxicidade reprodutiva. Foi observada toxicidade no desenvolvimento, incluindo ossificação fetal retardada dependente da dose e possíveis efeitos teratogénicos, em ratos com doses resultando em exposições subterapêuticas (com

base na AUC) e em coelhos com doses resultando em exposições 3 e 11 vezes a AUC do estado de equilíbrio média na dose clínica máxima recomendada. Ocorreu toxicidade materna em doses similares às que causam toxicidade no desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Silicato de cálcio
Croscarmelose sódica
Crospovidona
Sílica coloidal anidra
Xilitol
Celulose microcristalina
Aspartamo (E 951)
Acessulfamo potássico
Aroma de baunilha (incluindo baunilha e etil baunilha)
Ácido tartárico
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

ABILIFY 10 mg comprimidos orodispersíveis
Óxido de ferro vermelho (E 172)

ABILIFY 15 mg comprimidos orodispersíveis
Óxido de ferro amarelo (E 172)

ABILIFY 30 mg comprimidos orodispersíveis
Óxido de ferro vermelho (E 172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de dose unitária, perfurados, de alumínio, em embalagens de 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ABILIFY 10 mg comprimidos orodispersíveis
EU/1/04/276/024 (10 mg, 14 x 1 comprimido orodispersível)
EU/1/04/276/025 (10 mg, 28 x 1 comprimido orodispersível)
EU/1/04/276/026 (10 mg, 49 x 1 comprimido orodispersível)

ABILIFY 15 mg comprimidos orodispersíveis
EU/1/04/276/027 (15 mg, 14 x 1 comprimido orodispersível)
EU/1/04/276/028 (15 mg, 28 x 1 comprimido orodispersível)
EU/1/04/276/029 (15 mg, 49 x 1 comprimido orodispersível)

ABILIFY 30 mg comprimidos orodispersíveis
EU/1/04/276/030 (30 mg, 14 x 1 comprimido orodispersível)
EU/1/04/276/031 (30 mg, 28 x 1 comprimido orodispersível)
EU/1/04/276/032 (30 mg, 49 x 1 comprimido orodispersível)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de junho de 2004
Data da última renovação: 04 de junho de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

1. NOME DO MEDICAMENTO

ABILIFY 1 mg/ml solução oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém 1 mg de aripiprazol.

Excipientes com efeito conhecido (por ml)
200 mg de frutose, 400 mg de sacarose, 1,8 mg de para-hidroxibenzoato de metilo (E 218), 0,2 mg de para-hidroxibenzoato de propilo (E 216)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral
Líquido transparente, incolor ou ligeiramente amarelado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

ABILIFY é indicado para o tratamento da esquizofrenia em adultos e em adolescentes de idade igual ou superior a 15 anos.

ABILIFY é indicado para o tratamento do episódio maníaco moderado a grave na perturbação bipolar I e para a prevenção de novos episódios maníacos em adultos que experimentaram predominantemente episódios maníacos e em que o episódio maníaco respondeu ao tratamento com aripiprazol (ver secção 5.1).

ABILIFY é indicado para o tratamento até às 12 semanas do episódio maníaco moderado a grave na perturbação bipolar I em adolescentes de idade igual ou superior a 13 anos (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos
Esquizofrenia: a dose inicial recomendada para o ABILIFY é de 10 ou 15 mg/dia (i.e. 10 ou 15 ml de solução/dia) com uma dose de manutenção de 15 mg/dia, administrada uma vez por dia e independentemente das refeições.

ABILIFY é eficaz no intervalo posológico de 10 a 30 mg/dia (i.e. 10 a 30 ml de solução/dia). Não foi demonstrado aumento da eficácia com doses superiores à dose diária de 15 mg, apesar de alguns doentes poderem beneficiar de uma dose superior. A dose diária máxima não deverá exceder 30 mg.

Episódios maníacos na perturbação bipolar I: a dose inicial recomendada para o ABILIFY é de 15 mg (i.e. 15 ml de solução/dia), administrada uma vez por dia independentemente das refeições, em monoterapia ou em terapêutica combinada (ver secção 5.1). Alguns doentes podem beneficiar de uma dose maior. A dose diária máxima não deverá exceder 30 mg.

Prevenção da recorrência de episódios maníacos na perturbação bipolar I: na prevenção da recorrência de episódios maníacos em doentes medicados com aripiprazol, em monoterapia ou em

terapêutica combinada, o tratamento deve ser continuado na mesma dose. Os ajustes da dose diária, incluindo a redução da dose devem ser considerados com base na situação clínica.

Populações especiais

População pediátrica
Esquizofrenia em adolescentes de idade igual ou superior a 15 anos: a dose recomendada para o ABILIFY é de 10 mg/dia administrada num esquema de uma vez por dia, independentemente das refeições. O tratamento deve ser iniciado com 2 mg (utilizando a solução oral de ABILIFY de 1 mg/ml) durante 2 dias, titular para 5 mg durante 2 dias adicionais para atingir a dose diária recomendada de 10 mg. Quando adequado, os aumentos subsequentes da dose devem ser administrados em aumentos de 5 mg sem exceder a dose diária máxima de 30 mg (ver secção 5.1).

ABILIFY é eficaz num intervalo posológico de 10 a 30 mg/dia. Não foi demonstrada eficácia aumentada com doses superiores a uma dose diária de 10 mg, apesar de doentes individuais poderem beneficiar de uma dose superior.

ABILIFY não é recomendado em doentes com esquizofrenia de idade inferior a 15 anos devido a dados insuficientes de segurança e eficácia (ver secções 4.8 e 5.1).

Episódios maníacos na perturbação bipolar I em adolescentes com idade igual ou superior a 13 anos: a dose recomendada para o ABILIFY é de 10 mg/dia administrada num esquema de uma vez por dia, independentemente das refeições. O tratamento deve ser iniciado com 2 mg (utilizando a solução oral de ABILIFY de 1 mg/ml) durante 2 dias, sendo depois titulada para 5 mg durante 2 dias adicionais para atingir a dose diária recomendada de 10 mg. A duração do tratamento deve ser a mínima necessária para controlar os sintomas e não pode exceder as 12 semanas. Não foi demonstrada eficácia aumentada com doses superiores a uma dose diária de 10 mg e uma dose diária de 30 mg está associada a uma incidência significativamente mais elevada de efeitos indesejáveis, incluindo acontecimentos relacionados com sintomas extrapiramidais, sonolência, fadiga e aumento de peso (ver secção 4.8). Doses superiores a 10 mg/dia devem, portanto, ser utilizadas apenas em casos excecionais e com cuidadosa monitorização clínica (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1). Os doentes mais novos apresentam um risco mais elevado para acontecimentos adversos associados ao aripiprazol. Neste sentido,ABILIFY não é recomendado para utilização em doentes de idade inferior a 13 anos (ver secções 4.8 e 5.1).

Irritabilidade associada a perturbação autística: a segurança e eficácia de ABILIFY em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Tiques associados à Síndrome de Tourette: a segurança e a eficácia de ABILIFY em crianças e adolescentes com 6 a 18 anos de idade, não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Compromisso hepático
Não é necessário ajuste posológico para doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Nos doentes com compromisso hepático grave, os dados disponíveis são insuficientes para estabelecer recomendações. As administrações devem ser cuidadosamente controladas nestes doentes. No entanto, a dose diária máxima de 30 mg deve ser utilizada com precaução nos doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2).

Compromisso renal
Não é necessário ajuste posológico para doentes com compromisso renal.

Doentes idosos
A eficácia de ABILIFY no tratamento da esquizofrenia e da perturbação bipolar I não foi estabelecida

nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Devido à maior suscetibilidade desta população, deve ser considerada uma dose inicial inferior, quando justificada por fatores clínicos (ver secção 4.4).

Sexo
Não é necessário ajuste posológico para os doentes do sexo feminino em comparação com os doentes do sexo masculino (ver secção 5.2).

Tabagismo
De acordo com a via metabólica de aripiprazol não é necessário ajuste posológico para os fumadores (ver secção 4.5).

Ajustes posológicos devido a interações
A dose de aripiprazol deve ser reduzida em caso de administração concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 ou CYP2D6. Quando o inibidor da CYP3A4 ou CYP2D6 for retirado da terapêutica de associação, a dose de aripiprazol deverá então ser aumentada (ver secção 4.5).
A dose de aripiprazol deve ser aumentada na administração concomitante de indutores potentes da CYP3A4. Quando o indutor da CYP3A4 for retirado da terapêutica de associação, a dose de aripiprazol deverá então ser reduzida para a dose recomendada (ver secção 4.5).

Modo de administração
ABILIFY destina-se à via oral.

Os comprimidos orodispersíveis ou a solução oral podem ser utilizados como alternativa aos comprimidos de ABILIFY para os doentes que têm dificuldade em deglutir ABILIFY comprimidos (ver também secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Durante o tratamento com antipsicóticos podem ser necessários vários dias até algumas semanas para a melhoria da situação clínica do doente. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante todo este período.

Risco de suicídio
A ocorrência de comportamento suicida é inerente às doenças psicóticas e perturbações do comportamento e, em alguns casos, foi notificada logo após o início, ou mudança, do tratamento antipsicótico, incluindo o tratamento com aripiprazol (ver secção 4.8). A terapia antipsicótica dos doentes de risco elevado deve ser acompanhada de supervisão cuidadosa.

Os resultados de um estudo epidemiológico sugerem que não houve aumento de risco de suicídio com o aripiprazol em comparação com outros antipsicóticos nos doentes adultos com esquizofrenia ou perturbação bipolar. Os dados pediátricos são insuficientes para avaliar este risco em doentes mais jovens (menos de 18 anos de idade), mas existe evidência de que o risco de suicídio persiste para além das primeiras 4 semanas de tratamento com antipsicóticos atípicos, incluindo o aripiprazol.

Afeções cardiovasculares
O aripiprazol deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular conhecida (história de enfarte do miocárdio ou doença cardíaca isquémica, insuficiência cardíaca ou perturbação da condução), doença cerebrovascular, situações que predispõem os doentes para hipotensão (desidratação, hipovolemia e tratamento com medicamentos anti-hipertensores) ou hipertensão, incluindo acelerada ou maligna. Foram notificados casos de tromboembolismo venoso (TEV) com fármacos antipsicóticos. Uma vez que os doentes tratados com antipsicóticos apresentam, frequentemente, fatores de risco adquiridos para o TEV, todos os fatores de risco possíveis para o TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com aripiprazol e devem ser adotadas medidas

preventivas.

Prolongamento do intervalo QT
Em ensaios clínicos de aripiprazol, a incidência do intervalo QT prolongado foi comparável ao placebo. Tal como com outros antipsicóticos, o aripiprazol deve ser utilizado com precaução em doentes com antecedentes familiares do intervalo QT prolongado (ver secção 4.8).

Discinesia tardia
Nos ensaios clínicos de duração igual ou inferior a um ano, durante o tratamento com aripiprazol houve notificações pouco frequentes de discinesia emergente com o tratamento. Se surgirem sinais e sintomas de discinesia tardia num doente medicado com aripiprazol, deve ser considerada a redução da dose ou a sua interrupção (ver secção 4.8). Estes sintomas podem-se agravar temporariamente, ou podem mesmo surgir, após a interrupção do tratamento.

Outros sintomas extrapiramidais
Foram observados acatisia e parkinsonismo em ensaios clínicos conduzidos em doentes pediátricos com aripiprazol. Se ocorrerem sintomas e sinais de outros efeitos extrapiramidais em doentes a tomar aripiprazol, deve ser considerada uma redução da dose e efetuada uma cuidadosa monitorização clínica.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)
O SNM é um conjunto de sintomas potencialmente fatal associado aos medicamentos antipsicóticos. Nos ensaios clínicos foram notificados casos raros de SNM durante o tratamento com aripiprazol. As manifestações clínicas do SNM são hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonómica (pulso ou pressão arterial irregulares, taquicardia, diaforese e arritmia cardíaca). Sinais adicionais podem incluir elevação da creatinafosfoquinase, mioglobinúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. No entanto, foram notificadas elevação da creatinafosfoquinase e rabdomiólise, não necessariamente associadas a SNM. Se um doente desenvolver sinais e sintomas indicativos de SNM, ou apresentar febre elevada inexplicável sem manifestações clínicas adicionais de SNM, todas as substâncias ativas antipsicóticas deverão ser interrompidas, incluindo o aripiprazol.

Convulsões
Nos ensaios clínicos foram notificados casos pouco frequentes de convulsões durante o tratamento com aripiprazol. Consequentemente, o aripiprazol deve ser utilizado com precaução em doentes com antecedentes de crises convulsivas ou com situações associadas a convulsões (ver secção 4.8).

Doentes idosos com psicose relacionada com demência

Aumento da mortalidade
Em três ensaios de aripiprazol controlados por placebo (n = 938; idade média: 82,4 anos; intervalo: 56-99 anos) em doentes idosos com psicose associada à doença de Alzheimer, os doentes tratados com aripiprazol estavam em risco aumentado de morte em comparação com o placebo. A taxa de morte nos doentes tratados com aripiprazol foi de 3,5 % em comparação com 1,7 % no grupo do placebo. Apesar das causas das mortes serem variadas, a maioria das mortes aparentou ser de natureza cardiovascular (por ex. falência cardíaca, morte súbita) ou infeciosa (por ex. pneumonia) (ver secção 4.8).

Reações adversas cerebrovasculares
Nos mesmos ensaios foram notificadas, nos doentes (idade média: 84 anos; intervalo: 78-88 anos), reações adversas cerebrovasculares (por ex. acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório), incluindo casos fatais. Nestes ensaios, de modo global, 1,3 % dos doentes tratados com aripiprazol notificaram reações adversas cerebrovasculares, em comparação com 0,6 % dos doentes tratados com placebo. Esta diferença não foi estatisticamente significativa. No entanto, num destes ensaios, um ensaio de dose fixa, houve uma relação significativa na resposta dependente da dose quanto às reações adversas cerebrovasculares nos doentes tratados com aripiprazol (ver secção 4.8).

O aripiprazol não está indicado para o tratamento de psicose relacionada com demência.

Hiperglicemia e diabetes mellitus
Em doentes tratados com medicamentos antipsicóticos atípicos, incluindo aripiprazol, foi notificada hiperglicemia, em alguns casos extrema e associada a cetoacidose ou coma hiperosmolar ou morte. Os fatores de risco que podem predispor os doentes para complicações graves incluem obesidade e antecedentes familiares de diabetes. Nos ensaios clínicos com aripiprazol não houve diferenças significativas nas taxas de incidência de reações adversas relacionadas com hiperglicemia (incluindo diabetes) nem dos valores laboratoriais de glicemia anómalos, em comparação com o placebo. Não estão disponíveis estimativas precisas do risco de reações adversas relacionadas com hiperglicemia em doentes tratados com aripiprazol e com outros medicamentos antipsicóticos atípicos que permitam comparações diretas. Os doentes tratados com quaisquer medicamentos antipsicóticos, incluindo aripiprazol, devem ser observados quanto a sinais e sintomas de hiperglicemia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e os doentes com diabetes mellitus ou com fatores de risco para diabetes mellitus devem ser regularmente monitorizados quanto ao agravamento do controlo da glucose (ver secção 4.8).

Hipersensibilidade
Tal como com outros medicamentos, podem ocorrer reações de hipersensibilidade com o aripiprazol, caracterizadas por sintomas alérgicos (ver secção 4.8).

Aumento de peso
O aumento de peso é frequentemente observado em doentes esquizofrénicos e com mania bipolar devido às comorbilidades, utilização de antipsicóticos que se sabe que causam aumento de peso, estilo de vida pouco saudável, e que podem levar a complicações graves. O aumento de peso foi notificado na pós-comercialização em doentes medicados com aripiprazol. Quando observado, geralmente é nos doentes com fatores de risco significativos tais como antecedentes de diabetes, doenças da tiroideia ou adenoma da pituitária. Em ensaios clínicos o aripiprazol não mostrou induzir aumento de peso clinicamente relevante em adultos (ver secção 5.1). Em ensaios clínicos com doentes adolescentes com mania bipolar, o aripiprazol mostrou estar associado a aumento de peso após 4 semanas de tratamento. O aumento de peso deve ser monitorizado em doentes adolescentes com mania bipolar. Se o aumento de peso for clinicamente relevante, deve ser considerada uma redução da dose (ver secção 4.8).

Disfagia
Alterações da motilidade esofágica e aspiração foram associadas ao tratamento com antipsicóticos, incluindo o aripiprazol. O aripiprazol e outras substâncias ativas antipsicóticas devem ser utilizados com precaução em doentes com risco de pneumonia por aspiração.

Jogo patológico
Foram notificados casos de jogo patológico no período de pós-comercialização em doentes aos quais foi prescrito aripiprazol, independentemente destes apresentarem antecedentes de jogo. Doentes com antecedentes de jogo patológico podem apresentar um maior risco e devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.8).

Intolerância
A solução oral contém sacarose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar a solução oral.

A solução oral contém para-hidroxibenzoato de metilo e para-hidroxibenzoato de propilo, que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

Doentes com comorbilidade associada a perturbação de hiperactividade com défice de atenção (PHDA)
Apesar da elevada frequência de comorbilidade de perturbação bipolar I e PHDA, os dados de segurança disponíveis sobre o uso concomitante de aripiprazol e outros estimulantes são muito limitados. Assim sendo, deve ter-se precaução especial quando estes fármacos são coadministrados.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O aripiprazol tem potencial para acentuar o efeito de certos medicamentos antihipertensores, devido ao seu antagonismo dos recetores α_1-adrenérgicos.

Atendendo aos efeitos primários do aripiprazol no SNC, deverá ter-se precaução quando o aripiprazol for administrado em associação com álcool ou outros medicamentos com ação no SNC e que tenham reações adversas sobreponíveis, tais como a sedação (ver secção 4.8).

Deverá ter-se precaução se o aripiprazol for administrado concomitantemente com medicamentos que se sabe que causam intervalo QT prolongado ou desequilíbrio eletrolítico.

Potencial de outros medicamentos para afetar o aripiprazol
Um bloqueador do ácido gástrico, o antagonista H_2 famotidina, reduz a taxa de absorção do aripiprazol, mas este efeito não foi considerado clinicamente relevante. O aripiprazol é metabolizado por vias múltiplas envolvendo as enzimas CYP2D6 e CYP3A4, mas não as enzimas CYP1A. Consequentemente, não é necessário ajuste posológico para os fumadores.

Quinidina e outros inibidores da CYP2D6
Num ensaio clínico em indivíduos saudáveis, um inibidor potente da CYP2D6 (quinidina) aumentou a AUC do aripiprazol em 107 %, enquanto a C_{max} não foi alterada. A AUC e a C_{max} do dehidro-aripiprazol, o metabolito ativo, diminuíram em 32 % e 47 %. Na administração concomitante de aripiprazol e de quinidina, a dose de aripiprazol deve ser reduzida para aproximadamente metade da dose prescrita. Pode-se esperar que outros inibidores potentes da CYP2D6, tais como a fluoxetina e a paroxetina, tenham efeitos similares e, consequentemente, devem ser aplicadas reduções similares das doses.

Cetoconazol e outros inibidores da CYP3A4
Num ensaio clínico em indivíduos saudáveis, um inibidor potente da CYP3A4 (cetoconazol) aumentou a AUC e a C_{max} do aripiprazol em 63 % e 37 %, respetivamente. A AUC e a C_{max} do dehidro-aripiprazol aumentaram em 77 % e 43 %, respetivamente. Nos metabolizadores fracos da CYP2D6, a utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 pode resultar em concentrações plasmáticas do aripiprazol mais elevadas, em comparação com as dos metabolizadores extensos da CYP2D6.

Quando se considerar a administração concomitante de cetoconazol ou de outros inibidores potentes da CYP3A4 com aripiprazol, os potenciais benefícios devem compensar os potenciais riscos para o doente. Na administração concomitante de cetoconazol com aripiprazol, a dose de aripiprazol deve ser reduzida para aproximadamente metade da dose prescrita. Pode-se esperar que outros inibidores potentes da CYP3A4, tais como o itraconazol e os inibidores da protease do VIH tenham efeitos similares e, consequentemente, devem ser aplicadas reduções similares das doses.

Após a interrupção do inibidor da CYP2D6 ou CYP3A4, a dose de aripiprazol deve ser aumentada para o valor anterior ao início da terapêutica concomitante.

Quando inibidores fracos da CYP3A4 (por ex. diltiazem ou escitalopram) ou da CYP2D6 são utilizados concomitantemente com aripiprazol, podem ser esperados pequenos aumentos nas concentrações de aripiprazol.

Carbamazepina e outros indutores da CYP3A4
Após a administração concomitante de carbamazepina, um indutor potente da CYP3A4, as médias geométricas da C_{max} e AUC para o aripiprazol foram 68 % e 73 % inferiores, respetivamente, em comparação com a administração do aripiprazol (30 mg) em monoterapia. Similarmente, para o dehidro-aripiprazol, as médias geométricas de C_{max} e AUC após a coadministração de carbamazepina foram 69 % e 71 % inferiores, respetivamente, às obtidas após o tratamento com o aripiprazol em monoterapia.
A dose de aripiprazol deve ser duplicada na administração concomitante de aripiprazol com

carbamazepina. Pode-se esperar que outros indutores potentes da CYP3A4 (tais como rifampicina, rifabutina, fenitoína, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina e Hipericão) tenham efeitos semelhantes e, consequentemente, devem ser aplicados aumentos similares das doses. Após a interrupção dos indutores potentes da CYP3A4, a dose de aripiprazol deve ser reduzida para a dose recomendada.

Valproato e lítio
Não houve alterações clinicamente significativas nas concentrações de aripiprazol quando o valproato ou o lítio foram administrados concomitantemente com o aripiprazol.

Síndrome serotoninérgica
Foram notificados casos de síndrome serotoninérgica em doentes a tomar aripiprazol, e os possíveis sinais e sintomas desta condição podem ocorrer especialmente em casos de uso concomitante com outros fármacos serotoninérgicos, tais como os ISRS/ISRSN, ou com fármacos que se sabe que aumentam as concentrações de aripiprazol (ver secção 4.8).

Potencial do aripiprazol para afetar outros medicamentos
Em estudos clínicos, doses de 10-30 mg/dia de aripiprazol não tiveram efeito significativo no metabolismo de substratos das CYP2D6 (razão dextrometorfano/3-metoximorfinano), CYP2C9 (varfarina), CYP2C19 (omeprazol) e CYP3A4 (dextrometorfano). Adicionalmente, o aripiprazol e o dehidro-aripiprazol não mostraram potencial para alterar *in vitro* o metabolismo mediado pela CYP1A2. Consequentemente, não é provável que o aripiprazol cause interações medicamentosas clinicamente importantes mediadas por estas enzimas.

Quando o aripiprazol foi administrado concomitantemente com valproato, lítio ou lamotrigina, não houve alteração clinicamente importante nas concentrações de valproato, lítio ou lamotrigina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Não existem ensaios adequados e bem controlados do aripiprazol em mulheres grávidas. Foram notificadas anomalias congénitas; no entanto não pôde ser estabelecida uma relação causal com o aripiprazol. Os estudos em animais não podem excluir a potencial toxicidade no desenvolvimento (ver secção 5.3). As doentes devem ser aconselhadas a informar o médico caso engravidem ou tencionem engravidar durante o tratamento com aripiprazol. Devido à informação de segurança insuficiente no ser humano e a preocupações levantadas pelos estudos de reprodução em animais, este medicamento não deverá ser utilizado na gravidez, a não ser que os benefícios esperados justifiquem claramente os riscos potenciais para o feto.

Os recém-nascidos expostos durante o terceiro trimestre de gravidez a antipsicóticos (incluindo o aripiprazol) estão em risco de ocorrência de reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação que podem variar em gravidade e duração após a administração. Foram notificados agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, sofrimento respiratório ou perturbação da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados.

Amamentação
O aripiprazol é excretado no leite humano. As doentes devem ser aconselhadas a não amamentar durante o tratamento com aripiprazol.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Tal como com outros antipsicóticos, os doentes devem ser advertidos quanto à necessidade de tomarem precauções quando operarem com máquinas perigosas, incluindo veículos a motor, até que tenham evidência razoável de que o aripiprazol não os afeta de modo adverso. Alguns doentes pediátricos com perturbação bipolar I apresentam uma incidência aumentada de sonolência e fadiga. (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência em ensaios controlados por placebo são acatisia e náuseas, ocorrendo cada uma em mais de 3 % dos doentes tratados com aripiprazol por via oral.

Lista tabelar de reações adversas

Todas as RAM são apresentadas na lista por classes de sistemas de órgãos e frequência; muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100,< 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1 000,< 1/100), raros (≥ 1/10 000,< 1/1 000), muito raros (< 1/10 000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

A frequência das reações adversas notificadas durante a fase de pós-comercialização não pode ser determinada, uma vez que derivam de relatos espontâneos. Consequentemente, a frequência destes acontecimentos adversos é qualificada como "desconhecida".

	Frequentes	**Pouco frequentes**	**Desconhecido**
Doenças do sangue e do sistema linfático			Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário			Reação alérgica (por ex. reação anafilática, angioedema incluindo língua inchada, edema da língua, edema facial, prurido ou urticária)
Doenças endócrinas		Hiperprolactinemia	Coma hiperosmolar diabético Cetoacidose diabética Hiperglicemia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diabetes mellitus	Hiperglicemia	Hiponatremia Anorexia Peso diminuído Aumento de peso
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia Ansiedade Irrequietude	Depressão Hipersexualidade	Tentativa de suicídio, ideação suicida e suicídio consumado (ver secção 4.4) Jogo patológico Agressividade Agitação Nervosismo
Doenças do sistema nervoso	Acatisia Afeção extrapiramidal Tremor Cefaleia Sedação Sonolência Tonturas	Discinesia tardia Distonia	Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) Convulsão tónico-clónica Síndrome serotoninérgica Distúrbio da fala
Afeções oculares	Visão turva	Diplopia	
Cardiopatias		Taquicardia	Morte súbita inexplicável Torsades de pointes Prolongamento do intervalo QT Arritmias ventriculares Paragem cardíaca Bradicardia

	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Vasculopatias		Hipotensão ortostática	Tromboembolia venosa (incluindo embolia pulmonar e trombose venosa profunda) Hipertensão Síncope
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Soluços	Pneumonia por aspiração Laringoespasmo Espasmo orofaríngeo
Doenças gastrointestinais	Obstipação Dispepsia Náuseas Hipersecreção salivar Vómito		Pancreatite Disfagia Diarreia Mal-estar abdominal Desconforto do estômago
Afeções hepatobiliares			Insuficiência hepática Hepatite Icterícia Aumento da alanina aminotransferase (ALT) Aumento da aspartato aminotransferase (AST) Aumento da gama-glutamiltransferase (GGT) Aumento da fosfatase alcalina
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupção cutânea Reação de fotossensibilidade Alopecia Hiperidrose
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Rabdomiólise Mialgia Rigidez
Doenças renais e urinárias			Incontinência urinária Retenção urinária
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais			Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Priapismo
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga		Perturbação na regulação da temperatura (por exemplo, hipotermia, pirexia) Dor torácica Edema periférico
Exames complementares de diagnóstico			Glicemia aumentada Hemoglobina glicosilada aumentada Flutuação da glicose no sangue Aumento da creatinafosfoquinase

Descrição das reações adversas selecionadas

Sintomas extrapiramidais (EPS)

Esquizofrenia: num ensaio controlado de longa duração, de 52 semanas, os doentes tratados com aripiprazol apresentaram uma menor incidência geral (25,8 %) de EPS, incluindo parkinsonismo, acatisia, distonia e discinesia, em comparação com os tratados com haloperidol (57,3 %). Num ensaio controlado por placebo de longa duração, de 26 semanas, a incidência de EPS foi de 19 % para os doentes tratados com aripiprazol e de 13,1 % para os doentes tratados com placebo. Num outro ensaio controlado de longa duração, de 26 semanas, a incidência de EPS foi de 14,8 % para os doentes tratados com aripiprazol e de 15,1 % para os doentes tratados com olanzapina.

Episódios maníacos na perturbação bipolar I: num ensaio controlado de 12 semanas, a incidência de EPS foi de 23,5 % para os doentes tratados com aripiprazol e de 53,3 % para os doentes tratados com haloperidol. Noutro ensaio de 12 semanas, a incidência de EPS foi de 26,6 % para os doentes tratados com aripiprazol e de 17,6 % para os doentes tratados com lítio. Na fase de manutenção de um ensaio controlado por placebo de longa duração de 26 semanas, a incidência de EPS foi de 18,2 % para os doentes tratados com aripiprazol e de 15,7 % para os doentes tratados com placebo.

Acatisia
Em ensaios controlados por placebo, a incidência de acatisia nos doentes bipolares foi de 12,1 % com aripiprazol e de 3,2 % com placebo. Nos doentes com esquizofrenia, a incidência de acatisia foi de 6,2 % com aripiprazol e de 3,0 % com placebo.

Distonia
Efeito de classe: em indivíduos suscetíveis podem ocorrer sintomas de distonia, contrações de grupos musculares anómalas prolongadas durante os primeiros dias do tratamento. Os sintomas distónicos incluem: espasmo dos músculos do pescoço, por vezes progredindo para aperto da garganta, dificuldade em deglutir, dificuldade em respirar e/ou protusão da língua. Apesar destes sintomas poderem ocorrer com doses baixas, verificam-se com mais frequência e maior gravidade com doses altas dos antipsicóticos de primeira geração mais potentes. É observado um risco elevado de distonia aguda nos indivíduos do sexo masculino e em grupos etários mais jovens.

Prolactina
Em ensaios clínicos para as indicações aprovadas e na pós-comercialização, tanto o aumento como a diminuição da prolactina sérica relativamente ao momento basal foram observados com aripiprazol (secção 5.1).

Parâmetros laboratoriais
As comparações entre o aripiprazol e o placebo quanto às percentagens de doentes com alterações nos parâmetros dos testes laboratoriais de rotina e nos parâmetros lipídicos (ver secção 5.1) potencialmente relevantes para a clínica não revelaram diferenças clinicamente importantes. Foram observadas elevações da creatinafosfoquinase (CPK), geralmente transitórias e assintomáticas, em 3,5 % dos doentes tratados com aripiprazol em comparação com 2,0 % dos doentes que receberam placebo.

<u>População pediátrica</u>

Esquizofrenia em adolescentes com idade igual ou superior a 15 anos
Num ensaio clínico de curta duração controlado por placebo envolvendo 302 adolescentes (13-17 anos de idade) com esquizofrenia, a frequência e o tipo de efeitos indesejáveis foram semelhantes aos observados em adultos, exceto para as seguintes reações que foram notificadas com maior frequência em adolescentes a receber aripiprazol do que em adultos a receber aripiprazol (e com maior frequência do que com o placebo):
Sonolência/sedação e afeção extrapiramidal foram notificados muito frequentemente (≥ 1/10), e boca seca, apetite aumentado e hipotensão ortostática foram notificados frequentemente (≥ 1/100, < 1/10).
O perfil de segurança na extensão do ensaio de 26 semanas sem ocultação foi semelhante ao observado no ensaio de curta duração controlado por placebo.
O perfil de segurança num ensaio clínico de longo prazo, em dupla ocultação e controlado por placebo, foi também semelhante exceto nas seguintes reações, que foram notificadas com maior

frequência do que em doentes pediátricos a tomar placebo: peso diminuído, insulinemia aumentada, arritmia e leucopenia foram notificados frequentemente (≥ 1/100,< 1/10).

No grupo de população de adolescentes com esquizofrenia (13-17 anos de idade) com exposição até 2 anos, a incidência de níveis séricos de prolactina baixos nos indivíduos do sexo feminino (< 3 ng/ml) e nos indivíduos do sexo masculino (< 2 ng/ml) foi de 29,5 % e 48,3 %, respetivamente. No grupo de população de adolescentes com esquizofrenia (13-17 anos de idade) com exposição ao aripioprazol de 5 a 30 mg até 72 meses, a incidência de níveis séricos de prolactina baixos nos indivíduos do sexo feminino (< 3 ng/ml) e nos indivíduos do sexo masculino (< 2 ng/ml) foi de 25,6 % e 45,0 %, respetivamente.
Em dois ensaios de longo prazo com doentes adolescentes (13-17 anos de idade) esquizofrénicos e bipolares tratados com aripiprazol, a incidência de níveis séricos de prolactina baixos nos indivíduos do sexo feminino (< 3 ng/ml) e nos indivíduos do sexo masculino (< 2 ng/ml) foi de 37,0% e 59,4 %, respetivamente.

Episódios maníacos na perturbação bipolar I em adolescentes com idade igual ou superior a 13 anos
A frequência e o tipo de efeitos indesejáveis em adolescentes com perturbação bipolar I foram semelhantes aos observados nos adultos, com exceção das seguintes reações: muito frequentes (≥ 1/10) sonolência (23,0 %), afeção extrapiramidal (18,4 %), acatisia (16,0 %), e fadiga (11,8 %); e frequentes (≥ 1/100, < 1/10) dor abdominal alta, frequência cardíaca aumentada, aumento de peso, apetite aumentado, espasmos musculares e discinesia.

Os efeitos indesejáveis seguintes tiveram uma possível relação dose resposta: afeção extrapiramidal (as incidências foram 10 mg, 9,1 %, 30 mg, 28,8 %, placebo, 1,7 %); e acatisia (as incidências foram 10 mg, 12,1 %, 30 mg, 20,3 %, placebo, 1,7 %).

Nas semanas 12 e 30, as alterações médias no peso corporal dos adolescentes com perturbação bipolar I para o aripiprazol foram 2,4 kg e 5,8 kg e para o placebo foram 0,2 kg e 2,3 kg, respetivamente.

Na população pediátrica, foi observado com mais frequência sonolência e fadiga nos doentes com perturbação bipolar, quando comparado com doentes com esquizofrenia.

Na população pediátrica bipolar (10-17 anos) com exposição até 30 semanas, a incidência de níveis séricos baixos de prolactina nos indivíduos do sexo feminino (< 3 ng/ml) e nos indivíduos do sexo masculino (< 2 ng/ml) foi de 28,0 % e 53,3 %, respetivamente.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas
Em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização, a sobredosagem aguda apenas com aripiprazol, acidental ou intencional, foi identificada em doentes adultos com doses estimadas notificadas até 1.260 mg, sem casos fatais. Os sinais e sintomas potencialmente importantes do ponto de vista médico incluiram letargia, aumento da pressão sanguínea, sonolência, taquicardia, náuseas, vómitos e diarreia. Adicionalmente, foram recebidas notificações de sobredosagem acidental apenas com aripiprazol (até 195 mg) em crianças, sem casos fatais. Os sinais e sintomas notificados, potencialmente graves do ponto de vista médico, incluiram sonolência, perda transitória da consciência e sintomas extrapiramidais.

Controlo da sobredosagem
O controlo da sobredosagem deve centrar-se na terapêutica de suporte com a manutenção adequada

das vias aéreas, oxigenação e ventilação e no controlo dos sintomas. Deve ser considerada a possibilidade do envolvimento de vários medicamentos. Consequentemente, a monitorização cardíaca deve ser iniciada de imediato e deve incluir monitorização eletrocardiográfica contínua para detetar possíveis arritmias. Após qualquer confirmação, ou suspeita de sobredosagem com aripiprazol deve manter-se a vigilância médica e a monitorização cuidadosas até à recuperação do doente.

O carvão ativado (50 g), administrado uma hora depois do aripiprazol, diminuiu a C_{max} do aripiprazol em cerca de 41 % e a AUC em cerca de 51 %, sugerindo que o carvão pode ser eficaz no tratamento da sobredosagem.

Hemodiálise
Apesar de não haver informação sobre o efeito da hemodiálise no tratamento da sobredosagem com aripiprazol, não é provável que a hemodiálise seja útil no controlo da sobredosagem, uma vez que o aripiprazol se liga largamente às proteínas plasmáticas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros antipsicóticos, código ATC: N05AX12

Mecanismo de ação
Foi proposto que a eficácia do aripiprazol na esquizofrenia e na perturbação bipolar I é mediada através da combinação de agonismo parcial nos recetores dopaminérgicos D_2 e serotoninérgicos 5-HT_{1A} e antagonismo nos recetores serotoninérgicos 5-HT_{2A}. O aripiprazol exibiu propriedades antagonistas em modelos animais de hiperatividade dopaminérgica e propriedades agonistas em modelos animais de hipoactividade dopaminérgica. O aripiprazol exibiu *in vitro* grande afinidade de ligação para os recetores dopaminérgicos D_2 e D_3 e serotoninérgicos 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} e afinidade moderada para os recetores dopaminérgicos D_4, serotoninérgicos 5-HT_{2C} e 5-HT_7, alfa 1 adrenérgicos e histamínicos H_1. O aripiprazol também exibiu afinidade de ligação moderada para os locais de recaptação de serotonina e afinidade não apreciável para os recetores muscarínicos. A interação com recetores para além dos subtipos dopaminérgico e serotoninérgico pode explicar alguns dos outros efeitos clínicos do aripiprazol.

Doses de aripiprazol de 0,5 a 30 mg administradas uma vez ao dia a indivíduos saudáveis durante 2 semanas, produziram uma redução dose-dependente na ligação de ^{11}C-raclopride, um ligando específico dos recetores D_2/D_3 aos caudados e putamen detetados por tomografia de emissão de positrões.

Eficácia e segurança clínicas

Esquizofrenia
Em três ensaios controlados com placebo de curta duração (4 a 6 semanas) envolvendo 1.228 doentes adultos esquizofrénicos, apresentando tanto sintomas negativos como positivos, o aripiprazol foi estatisticamente associado a melhorias significativamente maiores nos sintomas psicóticos em comparação com o placebo.

O aripiprazol é eficaz na manutenção da melhoria clínica durante a terapêutica continuada em doentes adultos que mostraram resposta ao tratamento inicial. Num ensaio controlado com haloperidol a proporção de doentes com resposta e que mantiveram a resposta aos medicamentos às 52 semanas foi semelhante em ambos os grupos (aripiprazol 77 % e haloperidol 73 %). A taxa global de conclusão foi significativamente maior para os doentes medicados com aripiprazol (43 %) do que com o haloperidol (30 %). Os valores reais nas escalas utilizadas como parâmetros secundários, incluindo PANSS e a Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg mostraram uma melhoria significativa em relação ao haloperidol.
Num ensaio de 26 semanas, controlado com placebo em adultos com esquizofrenia crónica

estabilizada, o aripiprazol teve uma redução significativamente maior na taxa de recaída, 34 % no grupo do aripiprazol e 57 % no placebo.

Aumento de peso
Em ensaios clínicos o aripiprazol não mostrou induzir aumento de peso clinicamente relevante. Num estudo multinacional sobre a esquizofrenia, em dupla ocultação, controlado com olanzapina, de 26 semanas de duração, em que foram incluídos 314 doentes adultos e o parâmetro primário era o aumento de peso, significativamente menos doentes medicados com aripiprazol (n = 18, ou 13 % dos doentes avaliáveis) tiveram, pelo menos, 7 % de aumento de peso em relação ao valor basal (i.e. um aumento de, pelo menos, 5,6 kg para um peso basal médio de cerca de 80,5 kg) em comparação com a olanzapina (n = 45, ou 33 % dos doentes avaliáveis).

Parâmetros lipídicos
Numa análise de grupo dos parâmetros lipídicos de ensaios clínicos controlados por placebo em adultos, o aripiprazol não mostrou induzir alterações nos níveis de colesterol total, triglicéridos, HDL e LDL clinicamente relevantes.
-Colesterol total: a incidência de alterações nos níveis de normal (< 5,18 mmol/l) para elevado (≥ 6,22 mmol/l) foi 2,5 % para o aripiprazol e 2,8 % para o placebo e a mediana da alteração do valor de base foi −0,15 mmol/l (IC de 95 %: −0,182, −0,115) para o aripiprazol e −,11 mmol/l (IC de 95 %: −0,148, −0,066) para o placebo.
-Triglicéridos em jejum: a incidência de alterações nos níveis de normal (< 1,69 mmol/l) para elevado (≥ 2,26 mmol/l) foi 7,4 % para o aripiprazol e 7,0 % para o placebo e a mediana da alteração do valor de base foi −0,11 mmol/l (IC de 95 %: −0,182, −0,046) para o aripiprazol e −0,07 mmol/l (IC de 95 %: −0,148, 0,007) para o placebo.
-HDL: a incidência de alterações nos níveis de normal (≥ 1,04 mmol/l) para baixo (< 1,04 mmol/l) foi 11,4 % para o aripiprazol e 12,5 % para o placebo e a mediana da alteração do valor de base foi −0,03 mmol/l (IC de 95 %: −0,046, −0,017) para o aripiprazol e −0,04 mmol/l (IC de 95 %: −0,056, −0,022) para o placebo.
-LDL em jejum: a incidência de alterações nos níveis de normal (< 2,59 mmol/l) para elevado (≥ 4,14 mmol/l) foi 0,6 % para o aripiprazol e 0,7 % para o placebo e mediana da alteração do valor de base foi −0,09 mmol/l (IC de 95 %: −0,139, −0,047) para o aripiprazol e −0,06 mmol/l (IC de 95 %: −0,116, −0,012) para o placebo.

Prolactina
Os níveis de prolactina foram avaliados em todos os ensaios de todas as doses de aripiprazol (n = 28.242). A incidência de hiperprolactinemia ou aumento da prolactina sérica em doentes tratados com aripiprazol (0,3 %) foi semelhante à verificada com o placebo (0,2 %). Para os doentes a receber aripiprazol, o tempo mediano até ao aparecimento foi de 42 dias e a duração mediana foi de 34 dias.

A incidência de hipoprolactinemia ou diminuição da prolactina sérica em doentes tratados com aripiprazol foi de 0,4 %, comparativamente a 0,02 % para os doentes tratados com placebo. Para os doentes a receber aripiprazol, o tempo mediano até ao aparecimento foi de 30 dias e a duração mediana foi de 194 dias.

Episódios maníacos na perturbação bipolar I
Em dois ensaios em monoterapia de 3 semanas controlados com placebo com dose flexível, envolvendo doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de perturbação bipolar I, o aripiprazol demonstrou uma eficácia superior ao placebo na redução dos sintomas maníacos durante 3 semanas. Estes ensaios incluíram doentes com ou sem episódios psicóticos e com ou sem cursos cíclicos rápidos.
Num ensaio em monoterapia de 3 semanas controlado com placebo com dose fixa, envolvendo doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de perturbação bipolar I, o aripiprazol falhou na demonstração de eficácia superior ao placebo.

Em dois ensaios em monoterapia de 12 semanas controlados com placebo e comparadores ativos, em doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de perturbação bipolar I, com ou sem episódios psicóticos, o aripiprazol demonstrou eficácia superior ao placebo na 3ª semana e uma manutenção de

efeito comparável ao lítio ou ao haloperidol à 12ª semana. O aripiprazol, na semana 12, também demonstrou uma proporção comparável de doentes em remissão sintomática da mania em relação ao lítio ou ao haloperidol.

Num ensaio de 6 semanas, controlado com placebo, envolvendo doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de perturbação bipolar I, com ou sem episódios psicóticos, que não respondiam parcialmente ao lítio ou ao valproato em monoterapia durante 2 semanas em concentrações séricas terapêuticas, a adição de aripiprazol como terapêutica adjuvante resultou numa eficácia superior na redução dos sintomas de mania relativamente a monoterapia com lítio ou haloperidol.

Num ensaio de 26 semanas, controlado com placebo, seguido de uma extensão de 74 semanas, em doentes maníacos que atingiram remissão durante o tratamento com aripiprazol numa fase de estabilização antes da aleatorização, o aripiprazol demonstrou superioridade sobre o placebo na prevenção da recorrência bipolar, principalmente na prevenção da recorrência para a mania, mas falhou na demonstração da superioridade sobre o placebo na prevenção da recorrência para a depressão.

Num ensaio de 52 semanas, controlado com placebo, em doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de perturbação bipolar I em curso, que atingiram remissão sustentada (pontuações totais de Y-MRS e MADRRS ≤ 12) com aripiprazol (10 mg/dia a 30 mg/dia) como terapêutica adjuvante ao lítio ou ao valproato durante 12 semanas consecutivas, a terapêutica adjuvante com aripiprazol demonstrou superioridade sobre o placebo com uma diminuição de risco de 46 % (taxa de risco de 0,54) na prevenção da recorrência bipolar e uma diminuição de risco de 65 % (taxa de risco de 0,35) na prevenção da recorrência para a mania sobre a terapêutica adjuvante com placebo, mas falhou na demonstração da superioridade sobre o placebo na prevenção da recorrência para a depressão. A terapêutica adjuvante com aripiprazol demonstrou superioridade sobre o placebo na medição secundária de resultados, CGI-BP, pontuação de Severidade de Doença (mania). Neste ensaio, para determinar a ausência parcial de resposta, os doentes foram atribuídos pelos investigadores para lítio ou valproato em monoterapia sem ocultação. Os doentes foram estabilizados durante pelo menos 12 semanas consecutivas com aripiprazol em associação com o mesmo estabilizador do humor. Os doentes estabilizados foram então aleatorizados para continuar a terapêutica com o mesmo estabilizador do humor, em associação com aripiprazol ou placebo, em dupla ocultação. Na fase de aleatorização foram avaliados quatro subgrupos de estabilizadores do humor: aripiprazol + lítio, aripiprazol + valproato, placebo + lítio e placebo + valproato. Para o braço em tratamento adjuvante, as taxas de Kaplan-Meier obtidas para recorrência a qualquer episódio de humor foram de 16 % para aripiprazol + lítio e 18 % para aripiprazol + valproato em comparação com 45 % para placebo + lítio e 19 % para placebo + valproato.

<u>População pediátrica</u>

Esquizofrenia em adolescentes
Num ensaio de 6 semanas controlado por placebo envolvendo 302 doentes adolescentes com esquizofrenia (13-17 anos de idade), apresentando sintomas positivos ou negativos, o aripiprazol foi associado a melhorias estatisticamente superiores e significativas dos sintomas psicóticos em comparação com o placebo. Numa subanálise dos doentes adolescentes com idades entre 15 e 17 anos, representando 74 % da população total participante, a manutenção do efeito foi observado durante a extensão do ensaio de 26 semanas sem ocultação.

Num ensaio de 60 a 89 semanas, realizado em dupla ocultação, aleatorizado, controlado por placebo, envolvendo adolescentes (n = 146; 13-17 anos de idade) com esquizofrenia, observou-se uma diferença estatisticamente significativa na taxa de recaídas dos sintomas psicóticos entre os grupos de tratamento com aripiprazol (19,39 %) e placebo (37,50 %). A estimativa pontual da taxa de risco foi de 0,461 (intervalo de confiança de 95%: 0,242-0,879) para a globalidade da população. Em análises de subgrupos, a estimativa pontual da taxa de risco em indivíduos com 13 a 14 anos de idade foi de 0,495, em comparação com 0,454 entre indivíduos com 15 a 17 anos de idade. Porém, a estimativa da taxa de risco do grupo mais jovem (13-14 anos) não foi precisa, refletindo o número reduzido de indivíduos nesse grupo (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), e o intervalo de confiança para esta

estimativa (variação entre 0,151 e 1,628) não permitiu retirar conclusões sobre a presença de um efeito do tratamento. Em oposição, o intervalo de confiança de 95% para a taxa de risco do subgrupo mais velho (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) foi de 0,242 a 0,879, pelo que se pode concluir a existência de um efeito do tratamento em doentes mais velhos.

Episódios maníacos na perturbação bipolar I em crianças e adolescentes
Aripiprazol foi estudado num ensaio de 30 semanas controlado por placebo envolvendo 296 crianças e adolescentes (10-17 anos de idade) que cumpriram o critério do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) para a perturbação bipolar I com episódios maníacos ou mistos com ou sem sintomas psicóticos e que apresentaram uma pontuação ≥ 20 na *Young Mania Rating Scale* (Y-MRS) na linha de base. De entre os doentes incluídos na análise da eficácia primária, 139 doentes apresentaram um diagnóstico de comorbilidade atual para PHDA (Perturbação de Hiperactividade com Défice de Atenção).

Na semana 4 e 12, o aripiprazol foi superior ao placebo na mudança da linha de base na pontuação total na Y-MRS. Numa análise *post-hoc*, a melhoria em relação ao placebo foi mais pronunciada nos doentes com comorbilidade associada a PHDA, quando comparado com o grupo sem PHDA que não apresentou diferença relativamente ao placebo. Não foi estabelecida a prevenção de recidivas.

Tabela 1: Melhoria média na escala Y-MRS desde a linha de base nas comorbilidades psiquiátricas

Comorbilidades psiquiátricas	Semana 4	Semana 12	**PHDA**	Semana 4	Semana 12
ABILIFY 10 mg (n = 48)	14,9	15,1	ABILIFY 10 mg (n = 44)	15,2	15,6
ABILIFY 30 mg (n = 51)	16,7	16,9	ABILIFY 30 mg (n = 48)	15,9	16,7
Placebo (n = 52)[a]	7,0	8,2	Placebo (n = 47)[b]	6,3	7,0
Sem comorbilidades psiquiátricas	Semana 4	Semana 12	**Sem PHDA**	Semana 4	Semana 12
ABILIFY 10 mg (n = 27)	12,8	15,9	ABILIFY 10 mg (n = 37)	12,7	15,7
ABILIFY 30 mg (n = 25)	15,3	14,7	ABILIFY 30 mg (n = 30)	14,6	13,4
Placebo (n = 18)	9,4	9,7	Placebo (n = 25)	9,9	10,0

[a] n = 51 à Semana 4
[b] n = 46 à Semana 4

Nos doentes a receber 30 mg, os efeitos adversos mais frequentes que necessitam de tratamento urgente são perturbação extrapiramidal (28,3 %), sonolência (27,3 %), cefaleias (23,2 %) e náuseas (14,1 %). O aumento médio de peso foi 2,9 kg nas 30 semanas de intervalo de tratamento, quando comparado com doentes tratados com placebo que tiveram um aumento de 0,98 kg.

Irritabilidade associada a perturbação autística em doentes pediátricos (ver secção 4.2)
Aripiprazol foi estudado em doentes com idades entre os 6 e 17 anos em dois ensaios de oito semanas controlados por placebo [uma dose flexível (2-15 mg/dia) e uma dose fixa (5, 10 ou 15 mg/dia)] e num ensaio sem ocultação de 52 semanas. A dose inicialmente administrada nestes ensaios foi de 2 mg/dia, aumentando para 5 mg/dia após uma semana, e sofrendo aumentos semanais subsequentes de 5 mg/dia até à dose pretendida. Mais de 75 % dos doentes tinham menos de 13 anos de idade. O aripiprazol demonstrou eficácia estatisticamente superior em comparação com o placebo na subescala de irritabilidade "*Aberrant Behavior Checklist Irritability subscale*". No entanto, a relevância clínica destes resultados não foi ainda estabelecida. O perfil de segurança incluiu aumento de peso e alterações nos níveis de prolactina. A duração do estudo de segurança a longo prazo foi limitada a 52 semanas. Nos ensaios agrupados, a incidência de níveis séricos de prolactina baixos nos indivíduos

do sexo feminino (< 3 ng/ml) e nos indivíduos do sexo masculino (< 2 ng/ml) nos doentes tratados com aripiprazol foi de 27/46 (58,7 %) e 258/298 (86,6 %), respetivamente. Nos ensaios clínicos controlados por placebo, o aumento de peso médio foi de 0,4 kg para o placebo e 1,6 kg para o aripiprazol.

O aripiprazol foi igualmente estudado num ensaio de manutenção de longa duração controlado por placebo. Os doentes com uma resposta estável após uma estabilização de 13-26 semanas com aripiprazol (2-15 mg/dia), ou mantiveram tratamento com aripiprazol ou mudaram para placebo por mais 16 semanas. As taxas de recidiva Kaplan-Meier na semana 16 foram de 35 % para o aripiprazol e de 52 % para o placebo; a razão de risco de recidiva ao fim de 16 semanas (aripiprazol/placebo) foi de 0,57 (diferença estatisticamente não significativa). Foi observado na segunda fase (16 semanas) do ensaio um ganho de peso médio durante a fase de estabilização (até 26 semanas) com aripiprazol de 3,2 kg e um ganho médio adicional de 2,2 kg para o aripiprazol quando comparado com 0,6 kg para o placebo. Sintomas extrapiramidais foram principalmente notificados durante a fase de estabilização em 17 % dos doentes, tendo o tremor representado 6,5 %.

Tiques associados à Síndrome de Tourette em doentes pediátricos (consultar a secção 4.2)
A eficácia do aripiprazol foi estudada em doentes pediátricos com Síndrome de *Tourette* (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) num estudo aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo, de 8 semanas, utilizando um modelo de grupos de tratamento com base no peso, com dose fixa no intervalo de dose de 5 mg/dia a 20 mg/dia e uma dose inicial de 2 mg. Os doentes tinham entre 7 e 17 anos de idade e apresentaram um valor inicial médio de 30 na pontuação total de tiques (TTS) da *Yale Global Tic Severity Scale* (YGTSS). O aripiprazol apresentou uma melhoria na alteração da TTS-YGTSS, do valor inicial para a semana 8, de 13,35para o grupo de dose baixa (5 mg ou 10 mg) e de 16,94 para o grupo de dose elevada (10 mg ou 20 mg), em comparação com uma melhoria de 7,09 no grupo de placebo.

A eficácia do aripiprazol em doentes pediátricos com Síndrome de Tourette (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) também foi avaliada com um intervalo de dose flexível de 2 mg/dia a 20 mg/dia e uma dose inicial de 2 mg, num estudo aleatorizado, duplamente cego, controlado por placebo, de 10 semanas, realizado na Coreia do Sul. Os doentes tinham entre 6 e 18 anos, e apresentaram uma pontuação inicial média de 29 na TTS-YGTSS. O grupo de aripiprazol apresentou uma melhoria na alteração da TTS-YGTSS, do valor inicial para a semana 10, de 14,97, em comparação com uma melhoria de 9,62 no grupo de placebo.

Em ambos os estudos de curto prazo, a relevância clínica dos resultados de eficácia não foi estabelecida, considerando a magnitude do efeito do tratamento comparativamente com o grande efeito do placebo e os efeitos pouco claros sobre o funcionamento psicossocial. Não estão disponíveis dados de longo prazo no que diz respeito à eficácia e à segurança do aripiprazol nesta doença flutuante.

A Agência Europeia do Medicamento diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ABILIFY em um ou mais sub-grupos da população pediátrica no tratamento da esquizofrenia e no tratamento da perturbação bipolar afetiva (ver secção 4.2 para mais informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
O aripiprazol é bem absorvido, e as concentrações plasmáticas máximas ocorrem entre 3-5 horas após a administração. O aripiprazol sofre metabolização pré-sistémica mínima. A biodisponibilidade oral absoluta da formulação de comprimidos é de 87 %. Uma refeição com elevado teor de lípidos não afeta a farmacocinética do aripiprazol.

Distribuição
O aripiprazol distribui-se largamente pelo corpo com um volume de distribuição aparente de 4,9 l/kg, indicando extensa distribuição extravascular. Em concentrações terapêuticas, a ligação do aripiprazol e

do dehidro-aripiprazol às proteínas séricas é superior a 99 %, ligando-se principalmente à albumina.

Biotransformação
O aripiprazol é extensamente metabolizado pelo fígado, principalmente por três vias de biotransformação: desidrogenação, hidroxilação e N-desalquilação. Com base em estudos *in vitro*, as enzimas CYP3A4 e CYP2D6 são responsáveis pela desidrogenação e hidroxilação do aripiprazol e a N-desalquilação é catalisada pela CYP3A4. O aripiprazol é a fração de medicamento predominante na circulação sistémica. No estado de equilíbrio, o dehidro-aripiprazol, o metabolito ativo, representa cerca de 40 % da AUC do aripiprazol no plasma.

Eliminação
As semividas de eliminação médias para o aripiprazol são de aproximadamente 75 horas nos metabolizadores extensos da CYP2D6 e de aproximadamente 146 horas nos metabolizadores fracos da CYP2D6.

A depuração corporal total do aripiprazol é de 0,7 ml/min/kg, sendo principalmente hepática.

Após uma dose oral única de aripiprazol marcado com ^{14}C, cerca de 27 % da radioatividade administrada foi recuperada na urina e aproximadamente 60 % nas fezes. Menos de 1 % do aripiprazol inalterado foi excretado na urina e aproximadamente 18 % foi recuperado inalterado nas fezes.

Solução oral
O aripiprazol é bem absorvido quando administrado por via oral como solução. Em doses equivalentes, as concentrações plasmáticas máximas de aripiprazol (C_{max}) da solução foram algo superiores, mas a exposição sistémica (AUC) foi equivalente aos comprimidos. Num estudo de biodisponibilidade relativa em indivíduos saudáveis que comparou a farmacocinética de 30 mg de aripiprazol como solução oral com 30 mg de aripiprazol em comprimidos, a razão entre a média geométrica dos valores de C_{max} da solução com os do comprimido foi de 122 % (n = 30). A farmacocinética do aripiprazol em dose única foi linear e dependente da dose.

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

População pediátrica
A farmacocinética do aripiprazol e do dehidro-aripiprazol em doentes pediátricos com idade entre 10 e 17 anos foi semelhante à do adulto após correção para as diferenças de peso corporal.

Idosos
Não há diferenças na farmacocinética do aripiprazol entre indivíduos idosos saudáveis e indivíduos adultos mais jovens, nem há qualquer efeito detetável dependente da idade numa análise da farmacocinética da população em doentes esquizofrénicos.

Sexo
Não há diferenças na farmacocinética do aripiprazol entre indivíduos saudáveis do sexo masculino e feminino, nem há qualquer efeito detetável dependente do sexo numa análise da farmacocinética da população em doentes esquizofrénicos.

Hábitos tabágicos
A avaliação da farmacocinética populacional não revelou evidência de diferenças clinicamente significativas relacionadas com o tabagismo na farmacocinética do aripiprazol.

Raça
A avaliação farmacocinética da população não revelou qualquer evidência de diferenças relacionadas com a raça na farmacocinética de aripiprazol.

Compromisso renal
As características farmacocinéticas do aripiprazol e do dehidro-aripiprazol foram semelhantes em doentes com doença renal grave quando comparadas com as de indivíduos saudáveis jovens.

Compromisso hepático
Um estudo de dose única em indivíduos com cirrose hepática de grau variável (Classe Child-Pugh A, B e C) não revelou um efeito significativo da insuficiência hepática na farmacocinética do aripiprazol e do dehidro-aripiprazol, mas o estudo incluiu apenas 3 doentes com cirrose hepática de Classe C, o que é insuficiente para concluir sobre a sua capacidade metabólica.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos de segurança não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Os efeitos toxicológicos importantes apenas se observaram a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, indicando que estes efeitos foram limitados ou sem relevância na utilização clínica. Estes incluiram: toxicidade adrenocortical dose-dependente (acumulação do pigmento lipofuscina e/ou perda celular no parênquima) em ratos após 104 semanas com 20 a 60 mg/kg/dia (3 a 10 vezes a AUC do estado de equilíbrio média na dose humana máxima recomendada) e aumento dos carcinomas adrenocorticais e adenomas/carcinomas adrenocorticais combinados no rato fêmea com 60 mg/kg/dia (10 vezes a AUC do estado de equilíbrio média na dose humana máxima recomendada). A maior exposição não tumorigénica nos ratos fêmea foi de 7 vezes a exposição humana na dose recomendada.

Um resultado adicional foi a colelitíase como consequência da precipitação de conjugados sulfato de metabolitos hidroxilados do aripiprazol na bílis de macacos após administração oral repetida com 25 a 125 mg/kg/dia (1 a 3 vezes a AUC do estado de equilíbrio média na dose clínica máxima recomendada ou 16 a 81 vezes a dose humana máxima recomendada com base em mg/m^2). No entanto, as concentrações de conjugados sulfato de aripiprazol hidroxilado na bílis humana na dose proposta mais elevada, 30 mg por dia, não foram superiores a 6 % das concentrações biliares encontradas nos macacos no estudo de 39 semanas e estão bem abaixo (6 %) dos seus limites de solubilidade *in vitro.*

Nos estudos de dose repetida em ratos e cães jovens, o perfil de toxicidade do aripiprazol foi comparável ao observado nos animais adultos, e não houve evidência de neurotoxicidade nem de efeitos adversos no desenvolvimento.

Com base nos resultados de todos os testes padrão de genotoxicidade, o aripiprazol foi considerado não genotóxico. O aripiprazol não alterou a fertilidade em estudos de toxicidade reprodutiva. Foi observada toxicidade no desenvolvimento, incluindo ossificação fetal retardada dependente da dose e possíveis efeitos teratogénicos, em ratos com doses resultando em exposições subterapêuticas (com base na AUC) e em coelhos com doses resultando em exposições 3 e 11 vezes a AUC do estado de equilíbrio média na dose clínica máxima recomendada. Ocorreu toxicidade materna em doses similares às que causam toxicidade no desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Edetato dissódico
Frutose
Glicerina
Ácido láctico
Para-hidroxibenzoato de metilo (E 218)
Propilenoglicol
Para-hidroxibenzoato de propilo (E 216)
Hidróxido de sódio
Sacarose

Água purificada
Aroma natural de creme de laranja com outros aromas naturais

6.2 Incompatibilidades

A solução oral não deve ser diluída com outros líquidos ou misturada com alimentos antes de ser administrada.

6.3 Prazo de validade

3 anos
Após abertura inicial: 6 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de PET com fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças contendo 50, 150 ou 480 ml por frasco.
Cada embalagem contém 1 frasco, um copo medida calibrado de polipropileno e um conta-gotas calibrado de polipropileno polietileno de baixa densidade.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/276/033 (1 mg/ml, frasco de 50 ml)
EU/1/04/276/034 (1 mg/ml, frasco de 150 ml)
EU/1/04/276/035 (1 mg/ml, frasco de 480 ml)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de junho de 2004
Data da última renovação: 04 de junho de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

1. NOME DO MEDICAMENTO

ABILIFY 7,5 mg/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém 7,5 mg de aripiprazol. Cada frasco para injetáveis contém 9,75 mg de aripiprazol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

Solução aquosa límpida, incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

ABILIFY solução injetável é indicado para o controlo rápido da agitação e das perturbações de comportamento em doentes adultos com esquizofrenia, ou com episódios maníacos na perturbação bipolar I, quando a terapêutica oral é desaconselhada.

O tratamento com a solução injetável de ABILIFY deve descontinuar-se logo que clinicamente apropriado e iniciar-se a utilização de aripiprazol oral.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos
A dose inicial recomendada para o ABILIFY solução injetável é de 9,75 mg (1,3 ml), administrada como injeção intramuscular única. O intervalo de dose eficaz de ABILIFY solução injetável é de 5,25-15 mg como injeção única. Pode administrar-se uma dose mais baixa 5,25 mg (0,7 ml), com base no estado clínico individual, que também deve ter em consideração outros medicamentos que já tenham sido administrados para o tratamento agudo ou de manutenção (ver secção 4.5). Uma segunda injeção pode ser administrada 2 horas após a primeira injeção, com base no estado clínico individual e não devem ser administradas mais do que três injeções num período de 24 horas.

A dose diária máxima de aripiprazol é de 30 mg (incluindo todas as formulações de ABILIFY).

Se estiver indicada a continuação do tratamento com aripiprazol oral, ver o Resumo das Características do Medicamento para ABILIFY comprimidos, ABILIFY comprimidos orodispersíveis ou ABILIFY solução oral.

Populações especiais

População pediátrica
A segurança e a eficácia do ABILIFY em crianças e adolescentes com idades entre 0-17 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Compromisso hepático
Não é necessário ajuste posológico para doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Nos

doentes com compromisso hepático grave, os dados disponíveis são insuficientes para estabelecer recomendações. As administrações devem ser cuidadosamente controladas nestes doentes. No entanto, a dose diária máxima de 30 mg deve ser utilizada com precaução nos doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2).

Compromisso renal
Não é necessário ajuste posológico para doentes com compromisso renal.

Doentes idosos
A eficácia de ABILIFY solução injetável não foi estabelecida nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Devido à maior suscetibilidade desta população, deve ser considerada uma dose inicial inferior, quando justificada por fatores clínicos (ver secção 4.4).

Sexo
Não é necessário ajuste posológico para os doentes do sexo feminino em comparação com os doentes do sexo masculino (ver secção 5.2).

Tabagismo
De acordo com a via metabólica de aripiprazol não é necessário ajuste posológico para os fumadores (ver secção 4.5).

Ajustes posológicos devido a interações
A dose de aripiprazol deve ser reduzida em caso de administração concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 ou CYP2D6. Quando o inibidor da CYP3A4 ou CYP2D6 for retirado da terapêutica de associação, a dose de aripiprazol deverá então ser aumentada (ver secção 4.5).

A dose de aripiprazol deve ser aumentada na administração concomitante de indutores potentes da CYP3A4. Quando o indutor da CYP3A4 for retirado da terapêutica de associação, a dose de aripiprazol deverá então ser reduzida para a dose recomendada (ver secção 4.5).

Modo de administração
A solução injetável de ABILIFY destina-se à via intramuscular.

Para potenciar a absorção e minimizar a variabilidade recomenda-se a injeção no deltoide ou profundamente no músculo grande glúteo, evitando as regiões adiposas.

ABILIFY solução injetável não deve ser administrado por via intravenosa ou subcutânea.
ABILIFY solução injetável está pronto a ser utilizado e destina-se apenas a utilização de curta duração (ver secção 5.1).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A eficácia de ABILIFY solução injetável em doentes com agitação e perturbações de comportamento não foi estabelecida noutras situações para além da esquizofrenia e de episódios maníacos na perturbação bipolar I.

A administração simultânea de antipsicóticos injetáveis e de benzodiazepinas parentéricas pode estar associada a sedação excessiva e depressão cardiorrespiratória. Se a terapêutica parentérica com benzodiazepinas for considerada necessária, em adição a aripiprazol solução injetável, os doentes devem ser monitorizados quanto a sedação excessiva e hipotensão ortostática (ver secção 4.5).

Os doentes a receber ABILIFY solução injetável devem ser observados quanto a hipotensão ortostática. A pressão sanguínea, a pulsação, a frequência respiratória e o grau de consciência devem

ser monitorizados regularmente.

A segurança e a eficácia de ABILIFY solução injetável não foram avaliadas em doentes com intoxicação por álcool ou medicamentosa (com produtos prescritos ou de uso ilícito).

Durante o tratamento com antipsicóticos podem ser necessários vários dias até algumas semanas para a melhoria da situação clínica do doente. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante todo este período.

Risco de suicídio
A ocorrência de comportamento suicida é inerente às doenças psicóticas e perturbações do comportamento e, em alguns casos, foi notificada logo após o início, ou mudança, do tratamento antipsicótico, incluindo o tratamento com aripiprazol (ver secção 4.8). A terapia antipsicótica dos doentes de risco elevado deve ser acompanhada de supervisão cuidadosa.

Os resultados de um estudo epidemiológico sugerem que não houve aumento de risco de suicídio com o aripiprazol em comparação com outros antipsicóticos nos doentes adultos com esquizofrenia ou perturbação bipolar. Os dados pediátricos são insuficientes para avaliar este risco em doentes mais jovens (menos de 18 anos de idade), mas existe evidência de que o risco de suicídio persiste para além das primeiras 4 semanas de tratamento com antipsicóticos atípicos, incluindo o aripiprazol.

Afeções cardiovasculares
O aripiprazol deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular conhecida (história de enfarte do miocárdio ou doença cardíaca isquémica, insuficiência cardíaca ou perturbação da condução), doença cerebrovascular, situações que predispõem os doentes para hipotensão (desidratação, hipovolemia e tratamento com medicamentos anti-hipertensores) ou hipertensão, incluindo acelerada ou maligna. Foram notificados casos de tromboembolismo venoso (TEV) com fármacos antipsicóticos. Uma vez que os doentes tratados com antipsicóticos apresentam, frequentemente, fatores de risco adquiridos para o TEV, todos os fatores de risco possíveis para o TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com aripiprazol e devem ser adotadas medidas preventivas.

Prolongamento do intervalo QT
Em ensaios clínicos de tratamento com aripiprazol por via oral, a incidência do intervalo QT prolongado foi comparável ao placebo.Tal como com outros antipsicóticos, o aripiprazol deve ser utilizado com precaução em doentes com antecedentes familiares do intervalo QT prolongado (ver secção 4.8).

Discinesia tardia
Nos ensaios clínicos de duração igual ou inferior a um ano, durante o tratamento com aripiprazol houve notificações pouco frequentes de discinesia emergente com o tratamento. Se surgirem sinais e sintomas de discinesia tardia num doente medicado com aripiprazol, deve ser considerada a redução da dose ou a sua interrupção (ver secção 4.8). Estes sintomas podem-se agravar temporariamente, ou podem mesmo surgir, após a interrupção do tratamento.

Outros sintomas extrapiramidais
Foram observados acatisia e parkinsonismo em ensaios clínicos conduzidos em doentes pediátricos com aripiprazol. Se ocorrerem sintomas e sinais de outros efeitos extrapiramidais em doentes a tomar aripiprazol, deve ser considerada uma redução da dose e efetuada uma cuidadosa monitorização clínica.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)
O SNM é um conjunto de sintomas potencialmente fatal associado aos medicamentos antipsicóticos. Nos ensaios clínicos foram notificados casos raros de SNM durante o tratamento com aripiprazol. As manifestações clínicas do SNM são hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonómica (pulso ou pressão arterial irregulares, taquicardia, diaforese e arritmia cardíaca). Sinais adicionais podem incluir elevação da creatinafosfoquinase, mioglobinúria

(rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. No entanto, foram notificadas elevação da creatinafosfoquinase e rabdomiólise, não necessariamente associadas a SNM. Se um doente desenvolver sinais e sintomas indicativos de SNM, ou apresentar febre elevada inexplicável sem manifestações clínicas adicionais de SNM, todas as substâncias ativas antipsicóticas deverão ser interrompidas, incluindo o aripiprazol.

Convulsões
Nos ensaios clínicos foram notificados casos pouco frequentes de convulsões durante o tratamento com aripiprazol. Consequentemente, o aripiprazol deve ser utilizado com precaução em doentes com antecedentes de crises convulsivas ou com situações associadas a convulsões (ver secção 4.8).

Doentes idosos com psicose relacionada com demência

Aumento da mortalidade
Em três ensaios de aripiprazol controlados por placebo (n = 938; idade média: 82,4 anos; intervalo: 56-99 anos) em doentes idosos com psicose associada à doença de Alzheimer, os doentes tratados com aripiprazol estavam em risco aumentado de morte em comparação com o placebo. A taxa de morte nos doentes tratados com aripiprazol foi de 3,5 % em comparação com 1,7 % no grupo do placebo. Apesar das causas das mortes serem variadas, a maioria das mortes aparentou ser de natureza cardiovascular (por ex. falência cardíaca, morte súbita) ou infeciosa (por ex. pneumonia) (ver secção 4.8).

Reações adversas cerebrovasculares
Nos mesmos ensaios foram notificadas, nos doentes (idade média: 84 anos; intervalo: 78-88 anos), reações adversas cerebrovasculares (por ex. acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório), incluindo casos fatais. Nestes ensaios, de modo global, 1,3 % dos doentes tratados com aripiprazol notificaram reações adversas cerebrovasculares, em comparação com 0,6 % dos doentes tratados com placebo. Esta diferença não foi estatisticamente significativa. No entanto, num destes ensaios, um ensaio de dose fixa, houve uma relação significativa na resposta dependente da dose quanto às reações adversas cerebrovasculares nos doentes tratados com aripiprazol (ver secção 4.8).

O aripiprazol não está indicado para o tratamento de psicose relacionada com demência.

Hiperglicemia e diabetes mellitus
Em doentes tratados com medicamentos antipsicóticos atípicos, incluindo aripiprazol, foi notificada hiperglicemia, em alguns casos extrema e associada a cetoacidose ou coma hiperosmolar ou morte. Os fatores de risco que podem predispor os doentes para complicações graves incluem obesidade e antecedentes familiares de diabetes. Nos ensaios clínicos com aripiprazol não houve diferenças significativas nas taxas de incidência de reações adversas relacionadas com hiperglicemia (incluindo diabetes) nem dos valores laboratoriais de glicemia anómalos, em comparação com o placebo. Não estão disponíveis estimativas precisas do risco de reações adversas relacionadas com hiperglicemia em doentes tratados com aripiprazol e com outros medicamentos antipsicóticos atípicos que permitam comparações diretas. Os doentes tratados com quaisquer medicamentos antipsicóticos, incluindo aripiprazol, devem ser observados quanto a sinais e sintomas de hiperglicemia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e os doentes com diabetes mellitus ou com fatores de risco para diabetes mellitus devem ser regularmente monitorizados quanto ao agravamento do controlo da glucose (ver secção 4.8).

Hipersensibilidade
Tal como com outros medicamentos, podem ocorrer reações de hipersensibilidade com o aripiprazol, caracterizadas por sintomas alérgicos (ver secção 4.8).

Aumento de peso
O aumento de peso é frequentemente observado em doentes esquizofrénicos e com mania bipolar devido às comorbilidades, utilização de antipsicóticos que se sabe que causam aumento de peso, estilo de vida pouco saudável, e que podem levar a complicações graves. O aumento de peso foi notificado na pós-comercialização em doentes medicados com aripiprazol. Quando observado, geralmente é nos doentes com fatores de risco significativos tais como antecedentes de diabetes, doenças da tiroideia ou

adenoma da pituitária. Em ensaios clínicos o aripiprazol não mostrou induzir aumento de peso clinicamente relevante em adultos (ver secção 5.1). Em ensaios clínicos com doentes adolescentes com mania bipolar, o aripiprazol mostrou estar associado a aumento de peso após 4 semanas de tratamento. O aumento de peso deve ser monitorizado em doentes adolescentes com mania bipolar. Se o aumento de peso for clinicamente relevante, deve ser considerada uma redução da dose (ver secção 4.8).

Disfagia
Alterações da motilidade esofágica e aspiração foram associadas ao tratamento com antipsicóticos, incluindo o aripiprazol. O aripiprazol e outras substâncias ativas antipsicóticas devem ser utilizados com precaução em doentes com risco de pneumonia por aspiração.

Jogo patológico
Foram notificados casos de jogo patológico no período de pós-comercialização em doentes aos quais foi prescrito aripiprazol, independentemente destes apresentarem antecedentes de jogo. Doentes com antecedentes de jogo patológico podem apresentar um maior risco e devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.8).

Doentes com comorbilidade associada a perturbação de hiperactividade com défice de atenção (PHDA)
Apesar da elevada frequência de comorbilidade de perturbação bipolar I e PHDA, os dados de segurança disponíveis sobre o uso concomitante de aripiprazol e outros estimulantes são muito limitados. Assim sendo, deve ter-se precaução especial quando estes fármacos são coadministrados.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos específicos de interação com ABILIFY solução injetável. A informação que se segue foi obtida em estudos com aripiprazol oral.

O aripiprazol tem potencial para acentuar o efeito de certos medicamentos antihipertensores, devido ao seu antagonismo dos recetores α_1-adrenérgicos.

Atendendo aos efeitos primários do aripiprazol no SNC, deverá ter-se precaução quando o aripiprazol for administrado em associação com álcool ou outros medicamentos com ação no SNC e que tenham reações adversas sobreponíveis, tais como a sedação (ver secção 4.8).

Deverá ter-se precaução se o aripiprazol for administrado concomitantemente com medicamentos que se sabe que causam intervalo QT prolongado ou desequilíbrio eletrolítico.

Potencial de outros medicamentos para afetar o aripiprazol
A administração de lorazepam solução injetável não teve efeito na farmacocinética de ABILIFY solução injetável quando administrados concomitantemente. No entanto, num estudo de dose única em indivíduos saudáveis, de aripiprazol intramuscular (dose de 15 mg) administrado simultaneamente com lorazepam intramuscular (dose de 2 mg), a intensidade da sedação foi superior com a associação em comparação com a observada com o aripiprazol em monoterapia.

Um bloqueador do ácido gástrico, o antagonista H_2 famotidina, reduz a taxa de absorção do aripiprazol, mas este efeito não foi considerado clinicamente relevante.

O aripiprazol é metabolizado por vias múltiplas envolvendo as enzimas CYP2D6 e CYP3A4, mas não as enzimas CYP1A. Consequentemente, não é necessário ajuste posológico para os fumadores.

Quinidina e outros inibidores da CYP2D6
Num ensaio clínico de aripiprazol por via oral em indivíduos saudáveis, um inibidor potente da CYP2D6 (quinidina), aumentou a AUC do aripiprazol em 107 %, enquanto a C_{max} não foi alterada. A AUC e a C_{max} do dehidro-aripiprazol, o metabolito ativo, diminuíram em 32 % e 47 %. Na administração concomitante de aripiprazol e de quinidina, a dose de aripiprazol deve ser reduzida para aproximadamente metade da dose prescrita. Pode-se esperar que outros inibidores potentes da

CYP2D6, tais como a fluoxetina e a paroxetina, tenham efeitos similares e, consequentemente, devem ser aplicadas reduções similares das doses.

Cetoconazol e outros inibidores da CYP3A4
Num ensaio clínico de aripiprazol por via oral em indivíduos saudáveis, um inibidor potente da CYP3A4 (cetoconazol), aumentou a AUC e a C_{max} do aripiprazol em 63 % e 37 %, respetivamente. A AUC e a C_{max} do dehidro-aripiprazol aumentaram em 77 % e 43 %, respetivamente. Nos metabolizadores fracos da CYP2D6, a utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 pode resultar em concentrações plasmáticas do aripiprazol mais elevadas, em comparação com as dos metabolizadores extensos da CYP2D6. Quando se considerar a administração concomitante de cetoconazol ou de outros inibidores potentes da CYP3A4 com aripiprazol, os potenciais benefícios devem compensar os potenciais riscos para o doente. Na administração concomitante de cetoconazol com aripiprazol, a dose de aripiprazol deve ser reduzida para aproximadamente metade da dose prescrita. Pode-se esperar que outros inibidores potentes da CYP3A4, tais como o itraconazol e os inibidores da protease do VIH tenham efeitos similares e, consequentemente, devem ser aplicadas reduções similares das doses.

Após a interrupção do inibidor da CYP2D6 ou CYP3A4, a dose de aripiprazol deve ser aumentada para o valor anterior ao início da terapêutica concomitante.

Quando inibidores fracos da CYP3A4 (por ex. diltiazem ou escitalopram) ou da CYP2D6 são utilizados concomitantemente com ABILIFY, podem ser esperados pequenos aumentos nas concentrações de aripiprazol.

Carbamazepina e outros indutores da CYP3A4
Após a administração concomitante de carbamazepina, um indutor potente da CYP3A4, as médias geométricas da C_{max} e AUC para o aripiprazol foram 68 % e 73 % inferiores, respetivamente, em comparação com a administração do aripiprazol (30 mg) em monoterapia. Similarmente, para o dehidro-aripiprazol, as médias geométricas de C_{max} e AUC após a coadministração de carbamazepina foram 69 % e 71 % inferiores, respetivamente, às obtidas após o tratamento com o aripiprazol em monoterapia.
A dose de aripiprazol deve ser duplicada na administração concomitante de aripiprazol com carbamazepina. Pode-se esperar que outros indutores potentes da CYP3A4 (tais como rifampicina, rifabutina, fenitoína, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina e Hipericão) tenham efeitos semelhantes e, consequentemente, devem ser aplicados aumentos similares das doses. Após a interrupção dos indutores potentes da CYP3A4, a dose de aripiprazol deve ser reduzida para a dose recomendada.

Valproato e lítio
Não houve alterações clinicamente significativas nas concentrações de aripiprazol quando o valproato ou o lítio foram administrados concomitantemente com o aripiprazol.

Síndrome serotoninérgica
Foram notificados casos de síndrome serotoninérgica em doentes a tomar aripiprazol, e os possíveis sinais e sintomas desta condição podem ocorrer especialmente em casos de uso concomitante com outros fármacos serotoninérgicos, tais como os ISRS/ISRSN, ou com fármacos que se sabe que aumentam as concentrações de aripiprazol (ver secção 4.8).

<u>Potencial do aripiprazol para afetar outros medicamentos</u>
A administração de ABILIFY solução injetável não teve efeito na farmacocinética de lorazepam solução injetável quando administrados concomitantemente. No entanto, num estudo de dose única em indivíduos saudáveis de aripiprazol intramuscular (dose de 15 mg) administrado simultaneamente com lorazepam intramuscular (dose de 2 mg), a hipotensão ortostática observada foi superior com a associação em comparação com a observada com o lorazepam em monoterapia.

Em estudos clínicos, doses orais de 10-30 mg/dia de aripiprazol não tiveram efeito significativo no metabolismo de substratos das CYP2D6 (razão dextrometorfano/3-metoximorfinano), CYP2C9

(varfarina), CYP2C19 (omeprazol) e CYP3A4 (dextrometorfano). Adicionalmente, o aripiprazol e o dehidro-aripiprazol não mostraram potencial para alterar *in vitro* o metabolismo mediado pela CYP1A2. Consequentemente, não é provável que o aripiprazol cause interações medicamentosas clinicamente importantes mediadas por estas enzimas.

Quando o aripiprazol foi administrado concomitantemente com valproato, lítio ou lamotrigina, não houve alteração clinicamente importante nas concentrações de valproato, lítio ou lamotrigina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Não existem ensaios adequados e bem controlados do aripiprazol em mulheres grávidas. Foram notificadas anomalias congénitas; no entanto não pôde ser estabelecida uma relação causal com o aripiprazol. Os estudos em animais não podem excluir a potencial toxicidade no desenvolvimento (ver secção 5.3). As doentes devem ser aconselhadas a informar o médico caso engravidem ou tencionem engravidar durante o tratamento com aripiprazol. Devido à informação de segurança insuficiente no ser humano e a preocupações levantadas pelos estudos de reprodução em animais, este medicamento não deverá ser utilizado na gravidez, a não ser que os benefícios esperados justifiquem claramente os riscos potenciais para o feto.
Os recém-nascidos expostos durante o terceiro trimestre de gravidez a antipsicóticos (incluindo o aripiprazol) estão em risco de ocorrência de reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação que podem variar em gravidade e duração após a administração. Foram notificados agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, sofrimento respiratório ou perturbação da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados.

Amamentação
O aripiprazol é excretado no leite humano. As doentes devem ser aconselhadas a não amamentar durante o tratamento com aripiprazol.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Tal como com outros antipsicóticos, os doentes devem ser advertidos quanto à necessidade de tomarem precauções quando operarem com máquinas perigosas, incluindo veículos a motor, até que tenham evidência razoável de que o aripiprazol não os afeta de modo adverso. Alguns doentes pediátricos com perturbação bipolar I apresentam uma incidência aumentada de sonolência e fadiga. (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência em ensaios controlados por placebo são náuseas, tonturas e sonolência, cada ocorrendo em mais de 3 % dos doentes tratados com a solução injetável de aripiprazol.

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas que se seguem ocorreram com maior frequência (≥ 1/100) do que o placebo, ou foram identificadas como reações adversas possivelmente com significado clínico, em ensaios clínicos com aripiprazol (ver secção 5.1).

Todas as RAM são apresentadas na lista por classes de sistemas de órgãos e frequência; muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100,< 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1 000,< 1/100), raros (≥ 1/10 000,< 1/1 000), muito raros (< 1/10 000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

A frequência das reações adversas notificadas durante a fase de pós-comercialização não pode ser determinada, uma vez que derivam de relatos espontâneos. Consequentemente, a frequência destes acontecimentos adversos é qualificada como "desconhecida".

	Frequentes	**Pouco frequentes**	**Desconhecido**
Doenças do sangue e do sistema linfático			Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário			Reação alérgica (por ex. reação anafilática, angioedema incluindo língua inchada, edema da língua, edema facial, prurido ou urticária)
Doenças endócrinas		Hiperprolactinemia	Coma hiperosmolar diabético Cetoacidose diabética Hiperglicemia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diabetes mellitus	Hiperglicemia	Hiponatremia Anorexia Peso diminuído Aumento de peso
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia Ansiedade Irrequietude	Depressão Hipersexualidade	Tentativa de suicídio, ideação suicida e suicídio consumado (ver secção 4.4) Jogo patológico Agressividade Agitação Nervosismo
Doenças do sistema nervoso	Acatisia Afeção extrapiramidal Tremor Cefaleia Sedação Sonolência Tonturas	Discinesia tardia Distonia	Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) Convulsão tónico-clónica Síndrome serotoninérgica Distúrbio da fala
Afeções oculares	Visão turva	Diplopia	
Cardiopatias		Taquicardia	Morte súbita inexplicável Torsades de pointes Prolongamento do intervalo QT Arritmias ventriculares Paragem cardíaca Bradicardia
Vasculopatias		Pressão diastólica aumentada Hipotensão ortostática	Tromboembolia venosa (incluindo embolia pulmonar e trombose venosa profunda) Hipertensão Síncope
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Soluços	Pneumonia por aspiração Laringoespasmo Espasmo orofaríngeo
Doenças gastrointestinais	Obstipação Dispepsia Náuseas Hipersecreção salivar Vómito	Boca seca	Pancreatite Disfagia Diarreia Mal-estar abdominal Desconforto do estômago

	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Afeções hepatobiliares			Insuficiência hepática Hepatite Icterícia Aumento da alanina aminotransferase (ALT) Aumento da aspartato aminotransferase (AST) Aumento da gama-glutamiltransferase (GGT) Aumento da fosfatase alcalina
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupção cutânea Reação de fotossensibilidade Alopecia Hiperidrose
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Rabdomiólise Mialgia Rigidez
Doenças renais e urinárias			Incontinência urinária Retenção urinária
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais			Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Priapismo
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga		Perturbação na regulação da temperatura (por exemplo, hipotermia, pirexia) Dor torácica Edema periférico
Exames complementares de diagnóstico			Glicemia aumentada Hemoglobina glicosilada aumentada Flutuação da glicose no sangue Aumento da creatinafosfoquinase

Descrição das reações adversas selecionadas

Sintomas extrapiramidais (EPS)
Esquizofrenia: num ensaio controlado de longa duração, de 52 semanas, os doentes tratados com aripiprazol apresentaram uma menor incidência geral (25,8 %) de EPS, incluindo parkinsonismo, acatisia, distonia e discinesia, em comparação com os tratados com haloperidol (57,3 %). Num ensaio controlado por placebo de longa duração, de 26 semanas, a incidência de EPS foi de 19 % para os doentes tratados com aripiprazol e de 13,1 % para os doentes tratados com placebo. Num outro ensaio controlado de longa duração, de 26 semanas, a incidência de EPS foi de 14,8 % para os doentes tratados com aripiprazol e de 15,1 % para os doentes tratados com olanzapina.

Episódios maníacos na perturbação bipolar I: num ensaio controlado de 12 semanas, a incidência de EPS foi de 23,5 % para os doentes tratados com aripiprazol e de 53,3 % para os doentes tratados com haloperidol. Noutro ensaio de 12 semanas, a incidência de EPS foi de 26,6 % para os doentes tratados com aripiprazol e de 17,6 % para os doentes tratados com lítio. Na fase de manutenção de um ensaio controlado por placebo de longa duração de 26 semanas, a incidência de EPS foi de 18,2 % para os doentes tratados com aripiprazol e de 15,7 % para os doentes tratados com placebo.

Acatisia
Em ensaios controlados por placebo, a incidência de acatisia nos doentes bipolares foi de 12,1 % com aripiprazol e de 3,2 % com placebo. Nos doentes com esquizofrenia, a incidência de acatisia foi de 6,2 % com aripiprazol e de 3,0 % com placebo.

Distonia
Efeito de classe: em indivíduos suscetíveis podem ocorrer sintomas de distonia, contrações de grupos musculares anómalas prolongadas durante os primeiros dias do tratamento. Os sintomas distónicos incluem: espasmo dos músculos do pescoço, por vezes progredindo para aperto da garganta, dificuldade em deglutir, dificuldade em respirar e/ou protusão da língua. Apesar destes sintomas poderem ocorrer com doses baixas, verificam-se com mais frequência e maior gravidade com doses altas dos antipsicóticos de primeira geração mais potentes. É observado um risco elevado de distonia aguda nos indivíduos do sexo masculino e em grupos etários mais jovens.

Prolactina
Em ensaios clínicos para as indicações aprovadas e na pós-comercialização, tanto o aumento como a diminuição da prolactina sérica relativamente ao momento basal foram observados com aripiprazol (secção 5.1).

Parâmetros laboratoriais
As comparações entre o aripiprazol e o placebo quanto às percentagens de doentes com alterações nos parâmetros dos testes laboratoriais de rotina e nos parâmetros lipídicos (ver secção 5.1) potencialmente relevantes para a clínica não revelaram diferenças clinicamente importantes. Foram observadas elevações da creatinafosfoquinase (CPK), geralmente transitórias e assintomáticas, em 3,5 % dos doentes tratados com aripiprazol em comparação com 2,0 % dos doentes que receberam placebo.

<u>População pediátrica</u>

Esquizofrenia em adolescentes com idade igual ou superior a 15 anos
Num ensaio clínico de curta duração controlado por placebo envolvendo 302 adolescentes (13-17 anos de idade) com esquizofrenia, a frequência e o tipo de efeitos indesejáveis foram semelhantes aos observados em adultos, exceto para as seguintes reações que foram notificadas com maior frequência em adolescentes a receber aripiprazol oral do que em adultos a receber aripiprazol oral (e com maior frequência do que com o placebo):
Sonolência/sedação e afeção extrapiramidal foram notificados muito frequentemente (≥ 1/10), e boca seca, apetite aumentado e hipotensão ortostática foram notificados frequentemente (≥ 1/100, < 1/10).
O perfil de segurança na extensão do ensaio de 26 semanas sem ocultação foi semelhante ao observado no ensaio de curta duração controlado por placebo.
O perfil de segurança num ensaio clínico de longo prazo, em dupla ocultação e controlado por placebo, foi também semelhante exceto nas seguintes reações, que foram notificadas com maior frequência do que em doentes pediátricos a tomar placebo: peso diminuído, insulinemia aumentada, arritmia e leucopenia foram notificados frequentemente (≥ 1/100,< 1/10).

No grupo de população de adolescentes com esquizofrenia (13-17 anos de idade) com exposição até 2 anos, a incidência de níveis séricos de prolactina baixos nos indivíduos do sexo feminino (< 3 ng/ml) e nos indivíduos do sexo masculino (< 2 ng/ml) foi de 29,5 % e 48,3 %, respetivamente. No grupo de população de adolescentes com esquizofrenia (13-17 anos de idade) com exposição ao aripioprazol de 5 a 30 mg até 72 meses, a incidência de níveis séricos de prolactina baixos nos indivíduos do sexo feminino (< 3 ng/ml) e nos indivíduos do sexo masculino (< 2 ng/ml) foi de 25,6 % e 45,0 %, respetivamente.
Em dois ensaios de longo prazo com doentes adolescentes (13-17 anos de idade) esquizofrénicos e bipolares tratados com aripiprazol, a incidência de níveis séricos de prolactina baixos nos indivíduos do sexo feminino (< 3 ng/ml) e nos indivíduos do sexo masculino (< 2 ng/ml) foi de 37,0% e 59,4 %, respetivamente.

Episódios maníacos na perturbação bipolar I em adolescentes com idade igual ou superior a 13 anos

A frequência e o tipo de efeitos indesejáveis em adolescentes com perturbação bipolar I foram semelhantes aos observados nos adultos, com exceção das seguintes reações: muito frequentes (≥ 1/10) sonolência (23,0 %), afeção extrapiramidal (18,4 %), acatisia (16,0 %), e fadiga (11,8 %); e frequentes (≥ 1/100, < 1/10) dor abdominal alta, frequência cardíaca aumentada, aumento de peso, apetite aumentado, espasmos musculares e discinesia.

Os efeitos indesejáveis seguintes tiveram uma possível relação dose resposta: afeção extrapiramidal (as incidências foram 10 mg, 9,1 %, 30 mg, 28,8 %, placebo, 1,7 %); e acatisia (as incidências foram 10 mg, 12,1 %, 30 mg, 20,3 %, placebo, 1,7 %).

Nas semanas 12 e 30, as alterações médias no peso corporal dos adolescentes com perturbação bipolar I para o aripiprazol foram 2,4 kg e 5,8 kg e para o placebo foram 0,2 kg e 2,3 kg, respetivamente.

Na população pediátrica, foi observado com mais frequência sonolência e fadiga nos doentes com perturbação bipolar, quando comparado com doentes com esquizofrenia.

Na população pediátrica bipolar (10-17 anos) com exposição até 30 semanas, a incidência de níveis séricos baixos de prolactina nos indivíduos do sexo feminino (< 3 ng/ml) e nos indivíduos do sexo masculino (< 2 ng/ml) foi de 28,0 % e 53,3 %, respetivamente.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas
Em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização, a sobredosagem aguda apenas com aripiprazol, acidental ou intencional, foi identificada em doentes adultos com doses estimadas notificadas até 1.260 mg, sem casos fatais. Os sinais e sintomas potencialmente importantes do ponto de vista médico incluiram letargia, aumento da pressão sanguínea, sonolência, taquicardia, náuseas, vómitos e diarreia. Adicionalmente, foram recebidas notificações de sobredosagem acidental apenas com aripiprazol (até 195 mg) em crianças, sem casos fatais. Os sinais e sintomas notificados, potencialmente graves do ponto de vista médico, incluiram sonolência, perda transitória da consciência e sintomas extrapiramidais.

Controlo da sobredosagem
O controlo da sobredosagem deve centrar-se na terapêutica de suporte com a manutenção adequada das vias aéreas, oxigenação e ventilação e no controlo dos sintomas. Deve ser considerada a possibilidade do envolvimento de vários medicamentos. Consequentemente, a monitorização cardíaca deve ser iniciada de imediato e deve incluir monitorização eletrocardiográfica contínua para detetar possíveis arritmias. Após qualquer confirmação, ou suspeita de sobredosagem com aripiprazol deve manter-se a vigilância médica e a monitorização cuidadosas até à recuperação do doente.

O carvão ativado (50 g), administrado uma hora depois do aripiprazol, diminuiu a C_{max} do aripiprazol em cerca de 41 % e a AUC em cerca de 51 %, sugerindo que o carvão pode ser eficaz no tratamento da sobredosagem.

Hemodiálise
Apesar de não haver informação sobre o efeito da hemodiálise no tratamento da sobredosagem com aripiprazol, não é provável que a hemodiálise seja útil no controlo da sobredosagem, uma vez que o aripiprazol se liga largamente às proteínas plasmáticas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros antipsicóticos, código ATC: N05AX12

Mecanismo de ação
Foi proposto que a eficácia do aripiprazol na esquizofrenia e na perturbação bipolar I é mediada através da combinação de agonismo parcial nos recetores dopaminérgicos D_2 e serotoninérgicos 5-HT_{1A} e antagonismo nos recetores serotoninérgicos 5-HT_{2A}. O aripiprazol exibiu propriedades antagonistas em modelos animais de hiperatividade dopaminérgica e propriedades agonistas em modelos animais de hipoactividade dopaminérgica. O aripiprazol exibiu *in vitro* grande afinidade de ligação para os recetores dopaminérgicos D_2 e D_3 e serotoninérgicos 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} e afinidade moderada para os recetores dopaminérgicos D_4, serotoninérgicos 5-HT_{2C} e 5-HT_7, alfa 1 adrenérgicos e histamínicos H_1. O aripiprazol também exibiu afinidade de ligação moderada para os locais de recaptação de serotonina e afinidade não apreciável para os recetores muscarínicos. A interação com recetores para além dos subtipos dopaminérgico e serotoninérgico pode explicar alguns dos outros efeitos clínicos do aripiprazol.

Doses de aripiprazol de 0,5 a 30 mg administradas uma vez ao dia a indivíduos saudáveis durante 2 semanas, produziram uma redução dose-dependente na ligação de ^{11}C-raclopride, um ligando específico dos recetores D_2/D_3 aos caudados e putamen detetados por tomografia de emissão de positrões.

Eficácia e segurança clínicas

Agitação na esquizofrenia e na perturbação bipolar I com ABILIFY *solução injetável*
Em dois ensaios controlados com placebo de curta duração (24 horas), envolvendo 554 doentes adultos esquizofrénicos com agitação e perturbações de comportamento, o ABILIFY solução injetável foi associado a melhorias estatisticamente significativas nos sintomas de agitação/comportamentais em comparação com o placebo e foi similar ao haloperidol. Num ensaio controlado com placebo de curta duração (24 horas), envolvendo 291 doentes com perturbação bipolar apresentando agitação e alterações de comportamento, o ABILIFY solução injetável foi estatisticamente associado a melhorias significativas na agitação/ sintomas comportamentais, em comparação com o placebo, e foi semelhante ao lorazepam no braço de referência. A melhoria média observada no índice PANSS de componente excitação em relação aos valores basais, para o objetivo primário às 2 horas, foi de 5,8 para o placebo, 9,6 para o lorazepam e 8,7 para o ABILIFY solução injetável. Nas análises subpopulacionais em doentes com episódios mistos ou em doentes com agitação grave, foi observada eficácia semelhante em relação à população global, mas devido ao tamanho reduzido da amostra não pode ser estabelecido o seu significado estatístico.

Esquizofrenia com aripiprazol oral
Em três ensaios controlados com placebo de curta duração (4 a 6 semanas) envolvendo 1.228 doentes adultos esquizofrénicos, apresentando tanto sintomas negativos como positivos, o aripiprazol oral foi estatisticamente associado a melhorias significativamente maiores nos sintomas psicóticos em comparação com o placebo.

O aripiprazol é eficaz na manutenção da melhoria clínica durante a terapêutica continuada em doentes adultos que mostraram resposta ao tratamento inicial. Num ensaio controlado com haloperidol a proporção de doentes com resposta e que mantiveram a resposta aos medicamentos às 52 semanas foi semelhante em ambos os grupos (aripiprazol oral 77 % e haloperidol 73 %). A taxa global de conclusão foi significativamente maior para os doentes medicados com aripiprazol oral (43 %) do que com o haloperidol oral (30 %). Os valores reais nas escalas utilizadas como parâmetros secundários, incluindo PANSS e a Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg mostraram uma melhoria significativa em relação ao haloperidol.
Num ensaio de 26 semanas, controlado com placebo em adultos com esquizofrenia crónica estabilizada, o aripiprazol oral teve uma redução significativamente maior na taxa de recaída, 34 % no grupo do aripiprazol oral e 57 % no placebo.

Aumento de peso
Em ensaios clínicos o aripiprazol oral não mostrou induzir aumento de peso clinicamente relevante. Num estudo multinacional sobre a esquizofrenia, em dupla ocultação, controlado com olanzapina, de 26 semanas de duração, em que foram incluídos 314 doentes adultos e o parâmetro primário era o aumento de peso, significativamente menos doentes medicados com aripiprazol oral (n = 18, ou 13 % dos doentes avaliáveis) tiveram, pelo menos, 7 % de aumento de peso em relação ao valor basal (i.e. um aumento de, pelo menos, 5,6 kg para um peso basal médio de cerca de 80,5 kg) em comparação com a olanzapina oral (n = 45, ou 33 % dos doentes avaliáveis).

Parâmetros lipídicos
Numa análise de grupo dos parâmetros lipídicos de ensaios clínicos controlados por placebo em adultos, o aripiprazol não mostrou induzir alterações nos níveis de colesterol total, triglicéridos, HDL e LDL clinicamente relevantes.
-Colesterol total: a incidência de alterações nos níveis de normal (< 5,18 mmol/l) para elevado (≥ 6,22 mmol/l) foi 2,5 % para o aripiprazol e 2,8 % para o placebo e a mediana da alteração do valor de base foi −0,15 mmol/l (IC de 95 %: −0,182, −0,115) para o aripiprazol e −,11 mmol/l (IC de 95 %: −0,148, −0,066) para o placebo.
-Triglicéridos em jejum: a incidência de alterações nos níveis de normal (< 1,69 mmol/l) para elevado (≥ 2,26 mmol/l) foi 7,4 % para o aripiprazol e 7,0 % para o placebo e a mediana da alteração do valor de base foi −0,11 mmol/l (IC de 95 %: −0,182, −0,046) para o aripiprazol e −0,07 mmol/l (IC de 95 %: −0,148, 0,007) para o placebo.
-HDL: a incidência de alterações nos níveis de normal (≥ 1,04 mmol/l) para baixo (< 1,04 mmol/l) foi 11,4 % para o aripiprazol e 12,5 % para o placebo e a mediana da alteração do valor de base foi −0,03 mmol/l (IC de 95 %: −0,046, −0,017) para o aripiprazol e −0,04 mmol/l (IC de 95 %: −0,056, −0,022) para o placebo.
-LDL em jejum: a incidência de alterações nos níveis de normal (< 2,59 mmol/l) para elevado (≥ 4,14 mmol/l) foi 0,6 % para o aripiprazol e 0,7 % para o placebo e mediana da alteração do valor de base foi −0,09 mmol/l (IC de 95 %: −0,139, −0,047) para o aripiprazol e −0,06 mmol/l (IC de 95 %: −0,116, −0,012) para o placebo.

Prolactina
Os níveis de prolactina foram avaliados em todos os ensaios de todas as doses de aripiprazol (n = 28.242). A incidência de hiperprolactinemia ou aumento da prolactina sérica em doentes tratados com aripiprazol (0,3 %) foi semelhante à verificada com o placebo (0,2 %). Para os doentes a receber aripiprazol, o tempo mediano até ao aparecimento foi de 42 dias e a duração mediana foi de 34 dias.

A incidência de hipoprolactinemia ou diminuição da prolactina sérica em doentes tratados com aripiprazol foi de 0,4 %, comparativamente a 0,02 % para os doentes tratados com placebo. Para os doentes a receber aripiprazol, o tempo mediano até ao aparecimento foi de 30 dias e a duração mediana foi de 194 dias.

Episódios maníacos na perturbação bipolar I com aripiprazol oral
Em dois ensaios em monoterapia de 3 semanas controlados com placebo com dose flexível, envolvendo doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de perturbação bipolar I, o aripiprazol demonstrou uma eficácia superior ao placebo na redução dos sintomas maníacos durante 3 semanas. Estes ensaios incluíram doentes com ou sem episódios psicóticos e com ou sem cursos cíclicos rápidos.
Num ensaio em monoterapia de 3 semanas controlado com placebo com dose fixa, envolvendo doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de perturbação bipolar I, o aripiprazol falhou na demonstração de eficácia superior ao placebo.

Em dois ensaios em monoterapia de 12 semanas controlados com placebo e comparadores ativos, em doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de perturbação bipolar I, com ou sem episódios psicóticos, o aripiprazol demonstrou eficácia superior ao placebo na 3ª semana e uma manutenção de efeito comparável ao lítio ou ao haloperidol à 12ª semana. O aripiprazol, na semana 12, também demonstrou uma proporção comparável de doentes em remissão sintomática da mania em relação ao

lítio ou ao haloperidol.

Num ensaio de 6 semanas, controlado com placebo, envolvendo doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de perturbação bipolar I, com ou sem episódios psicóticos, que não respondiam parcialmente ao lítio ou ao valproato em monoterapia durante 2 semanas em concentrações séricas terapêuticas, a adição de aripiprazol como terapêutica adjuvante resultou numa eficácia superior na redução dos sintomas de mania relativamente a monoterapia com lítio ou haloperidol.

Num ensaio de 26 semanas, controlado com placebo, seguido de uma extensão de 74 semanas, em doentes maníacos que atingiram remissão durante o tratamento com aripiprazol numa fase de estabilização antes da aleatorização, o aripiprazol demonstrou superioridade sobre o placebo na prevenção da recorrência bipolar, principalmente na prevenção da recorrência para a mania, mas falhou na demonstração da superioridade sobre o placebo na prevenção da recorrência para a depressão.

Num ensaio de 52 semanas, controlado com placebo, em doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de perturbação bipolar I em curso, que atingiram remissão sustentada (pontuações totais de Y-MRS e MADRRS ≤ 12) com aripiprazol (10 mg/dia a 30 mg/dia) como terapêutica adjuvante ao lítio ou ao valproato durante 12 semanas consecutivas, a terapêutica adjuvante com aripiprazol demonstrou superioridade sobre o placebo com uma diminuição de risco de 46 % (taxa de risco de 0,54) na prevenção da recorrência bipolar e uma diminuição de risco de 65 % (taxa de risco de 0,35) na prevenção da recorrência para a mania sobre a terapêutica adjuvante com placebo, mas falhou na demonstração da superioridade sobre o placebo na prevenção da recorrência para a depressão. A terapêutica adjuvante com aripiprazol demonstrou superioridade sobre o placebo na medição secundária de resultados, CGI-BP, pontuação de Severidade de Doença (mania). Neste ensaio, para determinar a ausência parcial de resposta, os doentes foram atribuídos pelos investigadores para lítio ou valproato em monoterapia sem ocultação. Os doentes foram estabilizados durante pelo menos 12 semanas consecutivas com aripiprazol em associação com o mesmo estabilizador do humor. Os doentes estabilizados foram então aleatorizados para continuar a terapêutica com o mesmo estabilizador do humor, em associação com aripiprazol ou placebo, em dupla ocultação. Na fase de aleatorização foram avaliados quatro subgrupos de estabilizadores do humor: aripiprazol + lítio, aripiprazol + valproato, placebo + lítio e placebo + valproato. Para o braço em tratamento adjuvante, as taxas de Kaplan-Meier obtidas para recorrência a qualquer episódio de humor foram de 16 % para aripiprazol + lítio e 18 % para aripiprazol + valproato em comparação com 45 % para placebo + lítio e 19 % para placebo + valproato.

<u>População pediátrica</u>

Esquizofrenia em adolescentes com aripiprazol oral
Num ensaio de 6 semanas controlado por placebo envolvendo 302 doentes adolescentes com esquizofrenia (13-17 anos de idade), apresentando sintomas positivos ou negativos, o aripiprazol foi associado a melhorias estatisticamente superiores e significativas dos sintomas psicóticos em comparação com o placebo. Numa subanálise dos doentes adolescentes com idades entre 15 e 17 anos, representando 74 % da população total participante, a manutenção do efeito foi observado durante a extensão do ensaio de 26 semanas sem ocultação.

Num ensaio de 60 a 89 semanas, realizado em dupla ocultação, aleatorizado, controlado por placebo, envolvendo adolescentes (n = 146; 13-17 anos de idade) com esquizofrenia, observou-se uma diferença estatisticamente significativa na taxa de recaídas dos sintomas psicóticos entre os grupos de tratamento com aripiprazol (19,39 %) e placebo (37,50 %). A estimativa pontual da taxa de risco foi de 0,461 (intervalo de confiança de 95%: 0,242-0,879) para a globalidade da população. Em análises de subgrupos, a estimativa pontual da taxa de risco em indivíduos com 13 a 14 anos de idade foi de 0,495, em comparação com 0,454 entre indivíduos com 15 a 17 anos de idade. Porém, a estimativa da taxa de risco do grupo mais jovem (13-14 anos) não foi precisa, refletindo o número reduzido de indivíduos nesse grupo (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), e o intervalo de confiança para esta estimativa (variação entre 0,151 e 1,628) não permitiu retirar conclusões sobre a presença de um efeito do tratamento. Em oposição, o intervalo de confiança de 95% para a taxa de risco do subgrupo mais

velho (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) foi de 0,242 a 0,879, pelo que se pode concluir a existência de um efeito do tratamento em doentes mais velhos.

Episódios maníacos na perturbação bipolar I em crianças e adolescentes com aripiprazol oral
Aripiprazol foi estudado num ensaio de 30 semanas controlado por placebo envolvendo 296 crianças e adolescentes (10-17 anos de idade) que cumpriram o critério do Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) para a perturbação bipolar I com episódios maníacos ou mistos com ou sem sintomas psicóticos e que apresentaram uma pontuação ≥ 20 na Young Mania Rating Scale (Y-MRS) na linha de base. De entre os doentes incluídos na análise da eficácia primária, 139 doentes apresentaram um diagnóstico de comorbilidade atual para PHDA (Perturbação de Hiperactividade com Défice de Atenção).

Na semana 4 e 12, o aripiprazol foi superior ao placebo na mudança da linha de base na pontuação total na Y-MRS. Numa análise post-hoc, a melhoria em relação ao placebo foi mais pronunciada nos doentes com comorbilidade associada a PHDA, quando comparado com o grupo sem PHDA que não apresentou diferença relativamente ao placebo. Não foi estabelecida a prevenção de recidivas.

Tabela 1: Melhoria média na escala Y-MRS desde a linha de base nas comorbilidades psiquiátricas

Comorbilidades psiquiátricas	Semana 4	Semana 12	**PHDA**	Semana 4	Semana 12
ABILIFY 10 mg (n = 48)	14,9	15,1	ABILIFY 10 mg (n = 44)	15,2	15,6
ABILIFY 30 mg (n = 51)	16,7	16,9	ABILIFY 30 mg (n = 48)	15,9	16,7
Placebo (n = 52)[a]	7,0	8,2	Placebo (n = 47)[b]	6,3	7,0
Sem comorbilidades psiquiátricas	Semana 4	Semana 12	**Sem PHDA**	Semana 4	Semana 12
ABILIFY 10 mg (n = 27)	12,8	15,9	ABILIFY 10 mg (n = 37)	12,7	15,7
ABILIFY 30 mg (n = 25)	15,3	14,7	ABILIFY 30 mg (n = 30)	14,6	13,4
Placebo (n = 18)	9,4	9,7	Placebo (n = 25)	9,9	10,0

[a] n = 51 à Semana 4
[b] n = 46 à Semana 4

Nos doentes a receber 30 mg, os efeitos adversos mais frequentes que necessitam de tratamento urgente são perturbação extrapiramidal (28,3 %), sonolência (27,3 %), cefaleias (23,2 %) e náuseas (14,1 %). O aumento médio de peso foi 2,9 kg nas 30 semanas de intervalo de tratamento, quando comparado com doentes tratados com placebo que tiveram um aumento de 0,98 kg.

A Agência Europeia do Medicamento diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ABILIFY em um ou mais sub-grupos da população pediátrica no tratamento da esquizofrenia e no tratamento da perturbação bipolar afetiva (ver secção 4.2 para mais informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
ABILIFY solução injetável administrado por via intramuscular em dose única a indivíduos saudáveis é bem absorvido e tem uma biodisponibilidade absoluta de 100 %. A AUC do aripiprazol nas primeiras 2 horas após uma injeção intramuscular foi 90 % maior do que a AUC após a mesma dose em comprimido; a exposição sistémica foi, geralmente, similar entre as 2 formulações. Em 2 estudos em indivíduos saudáveis, os tempos médios para as concentrações plasmáticas máximas foram 1 e 3 horas

após a administração.

Distribuição
O aripiprazol distribui-se largamente pelo corpo com um volume de distribuição aparente de 4,9 l/kg, indicando extensa distribuição extravascular. Em concentrações terapêuticas, a ligação do aripiprazol e do dehidro-aripiprazol às proteínas séricas é superior a 99 %, ligando-se principalmente à albumina.

Biotransformação
O aripiprazol é extensamente metabolizado pelo fígado, principalmente por três vias de biotransformação: desidrogenação, hidroxilação e N-desalquilação. Com base em estudos *in vitro*, as enzimas CYP3A4 e CYP2D6 são responsáveis pela desidrogenação e hidroxilação do aripiprazol e a N-desalquilação é catalisada pela CYP3A4. O aripiprazol é a fração de medicamento predominante na circulação sistémica. No estado de equilíbrio, o dehidro-aripiprazol, o metabolito ativo, representa cerca de 40 % da AUC do aripiprazol no plasma.

Eliminação
As semividas de eliminação médias para o aripiprazol são de aproximadamente 75 horas nos metabolizadores extensos da CYP2D6 e de aproximadamente 146 horas nos metabolizadores fracos da CYP2D6.

A depuração corporal total do aripiprazol é de 0,7 ml/min/kg, sendo principalmente hepática.

Após uma dose oral única de aripiprazol marcado com ^{14}C, cerca de 27 % da radioatividade administrada foi recuperada na urina e aproximadamente 60 % nas fezes. Menos de 1 % do aripiprazol inalterado foi excretado na urina e aproximadamente 18 % foi recuperado inalterado nas fezes.

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

População pediátrica
A farmacocinética do aripiprazol oral e do dehidro-aripiprazol em doentes pediátricos com idade entre 10 e 17 anos foi semelhante à do adulto após correção para as diferenças de peso corporal.

Idosos
Não há diferenças na farmacocinética do aripiprazol entre indivíduos idosos saudáveis e indivíduos adultos mais jovens, nem há qualquer efeito detetável dependente da idade numa análise da farmacocinética da população em doentes esquizofrénicos.

Sexo
Não há diferenças na farmacocinética do aripiprazol entre indivíduos saudáveis do sexo masculino e feminino, nem há qualquer efeito detetável dependente do sexo numa análise da farmacocinética da população em doentes esquizofrénicos.

Hábitos tabágicos
A avaliação farmacocinética da população de aripiprazol oral não revelou qualquer evidência de efeitos clinicamente relevantes dos hábitos tabágicos sobre a farmacocinética de aripiprazol.

Raça
A avaliação farmacocinética da população não revelou qualquer evidência de diferenças relacionadas com a raça na farmacocinética de aripiprazol.

Compromisso renal
As características farmacocinéticas do aripiprazol e do dehidro-aripiprazol foram semelhantes em doentes com doença renal grave quando comparadas com as de indivíduos saudáveis jovens.

Compromisso hepático
Um estudo de dose única em indivíduos com cirrose hepática de grau variável (Classe Child-Pugh A, B e C) não revelou um efeito significativo da insuficiência hepática na farmacocinética do aripiprazol

e do dehidro-aripiprazol, mas o estudo incluiu apenas 3 doentes com cirrose hepática de Classe C, o que é insuficiente para concluir sobre a sua capacidade metabólica.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A administração de aripiprazol solução injetável foi bem tolerada e não produziu toxicidade direta num órgão alvo em ratos ou macacos após administração repetida em exposições sistémicas (AUC) que foram 15 e 5 vezes, respetivamente, a exposição humana com a dose humana máxima recomendada de 30 mg por via intramuscular. Em estudos de toxicidade reprodutiva por via intravenosa, não foram observadas questões novas de segurança com exposições maternas até 15 (rato) e 29 (ratinho) vezes a exposição humana de 30 mg.

Os dados não clínicos de segurança não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais, com aripiprazol oral, de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Os efeitos toxicológicos importantes apenas se observaram a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, indicando que estes efeitos foram limitados ou sem relevância na utilização clínica. Estes incluiram: toxicidade adrenocortical dose-dependente (acumulação do pigmento lipofuscina e/ou perda celular no parênquima) em ratos após 104 semanas com 20 a 60 mg/kg/dia (3 a 10 vezes a AUC do estado de equilíbrio média na dose humana máxima recomendada) e aumento dos carcinomas adrenocorticais e adenomas/carcinomas adrenocorticais combinados no rato fêmea com 60 mg/kg/dia (10 vezes a AUC do estado de equilíbrio média na dose humana máxima recomendada). A maior exposição não tumorigénica nos ratos fêmea foi de 7 vezes a exposição humana na dose recomendada.
Um resultado adicional foi a colelitíase como consequência da precipitação de conjugados sulfato de metabolitos hidroxilados do aripiprazol na bílis de macacos após administração oral repetida com 25 a 125 mg/kg/dia (1 a 3 vezes a AUC do estado de equilíbrio média na dose clínica máxima recomendada ou 16 a 81 vezes a dose humana máxima recomendada com base em mg/m^2). No entanto, as concentrações de conjugados sulfato de aripiprazol hidroxilado na bílis humana na dose proposta mais elevada, 30 mg por dia, não foram superiores a 6 % das concentrações biliares encontradas nos macacos no estudo de 39 semanas e estão bem abaixo (6 %) dos seus limites de solubilidade *in vitro.*

Nos estudos de dose repetida em ratos e cães jovens, o perfil de toxicidade do aripiprazol foi comparável ao observado nos animais adultos, e não houve evidência de neurotoxicidade nem de efeitos adversos no desenvolvimento.
Com base nos resultados de todos os testes padrão de genotoxicidade, o aripiprazol foi considerado não genotóxico. O aripiprazol não alterou a fertilidade em estudos de toxicidade reprodutiva. Foi observada toxicidade no desenvolvimento, incluindo ossificação fetal retardada dependente da dose e possíveis efeitos teratogénicos, em ratos com doses resultando em exposições subterapêuticas (com base na AUC) e em coelhos com doses resultando em exposições 3 e 11 vezes a AUC do estado de equilíbrio média na dose clínica máxima recomendada. Ocorreu toxicidade materna em doses similares às que causam toxicidade no desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Sulfobutileter β-ciclodextrina (SBECD)
Ácido tartárico
Hidróxido de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

18 meses
Após abertura: utilizar o produto imediatamente.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis de vidro do tipo I de utilização única com uma rolha de borracha butilo e selo "flip-off" de alumínio.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis de vidro do tipo I de utilização única com uma rolha de borracha de butilo e cápsula inviolável rasgável em alumínio.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/276/036

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de junho de 2004
Data da última renovação: 04 de junho de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

ANEXO II

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana Del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Itália

AndersonBrecon (UK) Limited
Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye
Hereford - Herefordshire HR3 5PG - United Kingdom

Elaiapharm
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,
06560 Valbonne - França

Zambon S.p.A.
Via della Chimica, 9
I-36100 Vicenza(VI) – Itália

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

ABILIFY 5 mg comprimidos

aripiprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 5 mg de aripiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém: lactose mono-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 x 1 comprimido
28 x 1 comprimido
49 x 1 comprimido
56 x 1 comprimido
98 x 1 comprimido

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/276/001 (5 mg, 14 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/002 (5 mg, 28 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/003 (5 mg, 49 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/004 (5 mg, 56 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/005 (5 mg, 98 x 1 comprimido)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

abilify 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS
BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

ABILIFY 5 mg comprimidos

aripiprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

ABILIFY 10 mg comprimidos

aripiprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de aripiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém: lactose mono-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 x 1 comprimido
28 x 1 comprimido
49 x 1 comprimido
56 x 1 comprimido
98 x 1 comprimido

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/276/006 (10 mg, 14 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/007 (10 mg, 28 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/008 (10 mg, 49 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/009 (10 mg, 56 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/010 (10 mg, 98 x 1 comprimido)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

abilify 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS
BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

ABILIFY 10 mg comprimidos

aripiprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

ABILIFY 15 mg comprimidos

aripiprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 15 mg de aripiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém: lactose mono-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 x 1 comprimido
28 x 1 comprimido
49 x 1 comprimido
56 x 1 comprimido
98 x 1 comprimido

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/276/011 (15 mg, 14 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/012 (15 mg, 28 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/013 (15 mg, 49 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/014 (15 mg, 56 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/015 (15 mg, 98 x 1 comprimido)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

abilify 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS
BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

ABILIFY 15 mg comprimidos

aripiprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

ABILIFY 30 mg comprimidos

aripiprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 30 mg de aripiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém: lactose mono-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 x 1 comprimido
28 x 1 comprimido
49 x 1 comprimido
56 x 1 comprimido
98 x 1 comprimido

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/276/016 (30 mg, 14 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/017 (30 mg, 28 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/018 (30 mg, 49 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/019 (30 mg, 56 x 1 comprimido)
EU/1/04/276/020 (30 mg, 98 x 1 comprimido)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

abilify 30 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS
BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

ABILIFY 30 mg comprimidos

aripiprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

ABILIFY 10 mg comprimidos orodispersíveis

aripiprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de aripiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

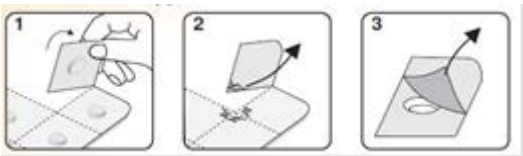
Contém aspartamo e lactose. Consultar o folheto informativo para informações adicionais.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 x 1 comprimido orodispersível
28 x 1 comprimido orodispersível
49 x 1 comprimido orodispersível

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.



6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/276/024 (10 mg, 14 x 1 comprimido orodispersível)
EU/1/04/276/025 (10 mg, 28 x 1 comprimido orodispersível)
EU/1/04/276/026 (10 mg, 49 x 1 comprimido orodispersível)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

abilify 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS
BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

ABILIFY 10 mg comprimidos orodispersíveis

aripiprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

ABILIFY 15 mg comprimidos orodispersíveis

aripiprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 15 mg de aripiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

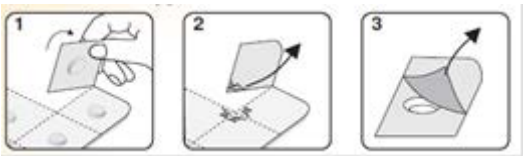
Contém aspartamo e lactose. Consultar o folheto informativo para informações adicionais.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 x 1 comprimido orodispersível
28 x 1 comprimido orodispersível
49 x 1 comprimido orodispersível

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.



6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/276/027 (15 mg, 14 x 1 comprimido orodispersível)
EU/1/04/276/028 (15 mg, 28 x 1 comprimido orodispersível)
EU/1/04/276/029 (15 mg, 49 x 1 comprimido orodispersível)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

abilify 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS
BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

ABILIFY 15 mg comprimidos orodispersíveis

aripiprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

ABILIFY 30 mg comprimidos orodispersíveis

aripiprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 30 mg de aripiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

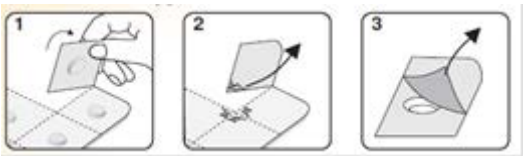
Contém aspartamo e lactose. Consultar o folheto informativo para informações adicionais.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 x 1 comprimido orodispersível
28 x 1 comprimido orodispersível
49 x 1 comprimido orodispersível

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.



6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/276/030 (30 mg, 14 x 1 comprimido orodispersível)
EU/1/04/276/031 (30 mg, 28 x 1 comprimido orodispersível)
EU/1/04/276/032 (30 mg, 49 x 1 comprimido orodispersível)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

abilify 30 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS
BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

ABILIFY 30 mg comprimidos orodispersíveis

aripiprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

ABILIFY 1 mg/ml solução oral
aripiprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml contém 1 mg de aripiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém frutose, sacarose, E218 e E216.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução oral 50 ml
Solução oral 150 ml
Solução oral 480 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.
Utilizar até 6 meses após abertura inicial.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO

UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Embalagem exterior:
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/276/033 - frasco de 50 ml
EU/1/04/276/034 - frasco de 150 ml
EU/1/04/276/035 - frasco de 480 ml

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Embalagem exterior: abilify 1 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

ABILIFY 7,5 mg/ml solução injetável
aripiprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml contém 7,5 mg de aripiprazol. Um frasco para injetáveis fornece 9,75 mg em 1,3 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém sulfobutileter β-ciclodextrina, ácido tartárico, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 frasco para injetáveis
9,75 mg / 1,3 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intramuscular

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/276/036

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ABILIFY 7,5 mg/ml solução injetável

Aripiprazol

Via IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

9,75 mg / 1,3 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

ABILIFY 5 mg comprimidos
ABILIFY 10 mg comprimidos
ABILIFY 15 mg comprimidos
ABILIFY 30 mg comprimidos

aripiprazol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é ABILIFY comprimidos e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar ABILIFY comprimidos
3. Como tomar ABILIFY comprimidos
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar ABILIFY comprimidos
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ABILIFY comprimidos e para que é utilizado

ABILIFY comprimidos contém a substância ativa aripiprazol e pertence a um grupo de medicamentos chamados antipsicóticos. É utilizado no tratamento de doentes adultos e adolescentes de idade igual ou superior a 15 anos que sofrem de uma doença caracterizada por sintomas tais como ouvir, ver ou sentir coisas que não existem, desconfiança, juízos errados, discurso e comportamento incoerentes e apatia emocional. As pessoas neste estado podem também sentir-se deprimidas, culpadas, ansiosas ou tensas.

ABILIFY comprimidos é utilizado no tratamento de adultos e adolescentes de idade igual ou superior a 13 anos que sofrem de uma condição com sintomas tais como sentir-se "eufórico", ter uma energia excessiva, necessidade de dormir muito menos do que o habitual, falar muito depressa com ideias muito rápidas e algumas vezes irritabilidade grave. Nos doentes adultos que responderam ao tratamento com ABILIFY comprimidos também previne que esta condição volte a surgir.

2. O que precisa de saber antes de tomar ABILIFY comprimidos

Não tome ABILIFY comprimidos
- se tem alergia ao aripiprazol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções
Fale com o seu médico antes de tomar ABILIFY comprimidos, se sofrer de
- valores do açúcar no sangue elevados (caracterizado por sintomas como sede excessiva, urinar grandes quantidades de urina, aumento do apetite e sensação de fraqueza) ou antecedentes familiares de diabetes
- convulsões
- movimentos musculares involuntários, irregulares, especialmente na face
- doenças cardiovasculares, antecedentes familiares de doença cardiovascular, acidente vascular

cerebral ou acidente vascular cerebral ligeiro, pressão arterial alterada
- coágulos sanguíneos, ou antecedentes familiares de coágulos sanguíneos, porque os antipsicóticos foram associados à formação de coágulos sanguíneos
- historial de jogo em excesso

Se estiver a ganhar peso, a desenvolver movimentos pouco comuns, a sentir sonolência que interfere com as suas atividades diárias normais, se tiver dificuldades em engolir ou sintomas alérgicos, informe o seu médico.

Se for um doente idoso que tenha demência (perda de memória e de outras faculdades mentais), o seu médico deverá ser informado por si ou pelo seu prestador de cuidados de saúde/familiar caso tenha tido um acidente vascular cerebral ou um acidente vascular cerebral ligeiro.

Informe o seu médico de imediato se tiver qualquer pensamento ou vontade de se magoar a si próprio. Foram notificados pensamentos e comportamentos suicidas durante o tratamento com aripiprazol.

Informe o seu médico de imediato se sofrer de rigidez muscular ou inflexibilidade com febre elevada, transpiração, estado mental alterado, ou batimento do coração muito rápido ou irregular.

Crianças e adolescentes
Não utilizar este medicamento em crianças e adolescentes com idade inferior a 13 anos. Desconhece-se se é seguro e eficaz nestes doentes.

Outros medicamentos e ABILIFY comprimidos
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Medicamentos para diminuir a pressão arterial: ABILIFY comprimidos pode aumentar o efeito de medicamentos usados para diminuir a pressão arterial. Informe o seu médico se tomar medicamentos para controlar a pressão arterial.

Se tomar ABILIFY comprimidos com alguns medicamentos pode ser necessário alterar a sua dose de ABILIFY comprimidos. É particularmente importante referir os seguintes medicamentos ao seu médico:
- Medicamentos para corrigir o ritmo do coração
- Antidepressores ou medicamentos derivados de plantas utilizados para tratar a depressão e a ansiedade
- Agentes antifúngicos
- Alguns medicamentos para tratar a infeção pelo VIH
- Anticonvulsivantes utilizados para tratar a epilepsia

Medicamentos que aumentam os níveis de serotonina: triptanos, tramadol, triptofano, ISRSs (tais como a paroxetina e a fluoxetina), tricíclicos (como a clomipramina, amitriptilina), petidina, erva de São João e venlafaxina. Estes medicamentos aumentam o risco de efeitos secundários; deve contatar o seu médico se durante o tratamento com algum destes medicamentos e ABILIFY comprimidos apresentar algum sintoma pouco comum.

ABILIFY comprimidos com alimentos, bebidas e álcool
ABILIFY comprimidos pode ser tomado independentemente das refeições.
Deve evitar-se a ingestão de álcool.

Gravidez, amamentação e fertilidade
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.
Em recém-nascidos cujas mães utilizaram ABILIFY comprimidos no último trimestre de gravidez (últimos três meses) podem ocorrer os seguintes sintomas: tremor, rigidez e/ou fraqueza muscular, sonolência, agitação, problemas respiratórios e dificuldades na alimentação. Se o seu bebé desenvolver

algum destes sintomas pode ser necessário contactar o seu médico.

Informe imediatamente o seu médico no caso de estar a amamentar.
Se estiver a tomar ABILIFY comprimidos não deverá amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas até saber como ABILIFY o afeta.

ABILIFY comprimidos contém lactose

Se foi informado pelo seu médico de que é intolerante a alguns açúcares, deverá contactá-lo antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar ABILIFY comprimidos

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada para adultos é de 15 mg uma vez por dia. No entanto, o seu médico pode prescrever uma dose inferior ou superior, até ao máximo de 30 mg uma vez por dia.

Utilização em crianças e adolescentes

Pode iniciar-se este medicamento numa dose baixa na forma de solução oral (líquido).
A dose pode ser aumentada gradualmente até à **dose recomendada para adolescentes de 10 mg uma vez por dia**. No entanto, o seu médico pode prescrever uma dose inferior ou superior, até ao máximo de 30 mg uma vez por dia.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que ABILIFY comprimidos é demasiado forte ou demasiado fraco.

Tente tomar o seu ABILIFY comprimidos todos os dias sempre à mesma hora. Não é importante se toma ou não com alimentos. Tome sempre o comprimido inteiro, engolindo-o com um pouco de água.

Mesmo que se sinta melhor, não altere nem interrompa a dose diária de ABILIFY comprimidos sem consultar primeiro o seu médico.

Se tomar mais ABILIFY comprimidos do que deveria
Caso se aperceba de que tomou mais ABILIFY comprimidos do que o que o seu médico lhe recomendou (ou se outra pessoa tomou algum do seu ABILIFY comprimidos), contacte o seu médico de imediato. Caso não consiga contactar o seu médico, dirija-se para o hospital mais próximo e leve a embalagem do medicamento.

Caso se tenha esquecido de o seu tomar ABILIFY comprimidos
Caso se esqueça de uma dose, tome a dose em falta assim que se lembrar, mas não tome duas doses no mesmo dia.

Se parar de tomar ABILIFY comprimidos
Não interrompa o seu tratamento apenas porque já se sente melhor. É importante que continue o tratamento com ABILIFY comprimidos durante o tempo que o seu médico prescrever.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- diabetes mellitus,
- dificuldade em dormir,
- sensação de ansiedade,
- sentir-se agitado e incapaz de ficar quieto, dificuldade em sentar-se quieto,
- movimentos incontroláveis de contração muscular, espasmos ou contorção , pernas inquietas,
- tremores,
- dores de cabeça
- cansaço,
- sonolência,
- atordoamento,
- visão tremida e desfocada,
- defecar menos vezes ou com dificuldade,
- indigestão,
- má disposição,
- maior produção de saliva do que o normal,
- vómitos,
- sensação de cansaço.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- níveis sanguíneos da hormona prolactina aumentados,
- demasiado açúcar no sangue,
- depressão,
- interesse sexual alterado ou aumentado,
- movimentos incontroláveis da boca, língua e membros (discinesia tardia),
- afeção muscular causando movimentos de torção (distonia),
- visão dupla,
- batimentos cardíacos acelerados,
- queda da pressão sanguínea ao levantar, que causa tonturas, atordoamento ou desmaio,
- soluços.

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados desde a comercialização do aripiprazole oral mas a frequência da sua ocorrência não é conhecida:

- níveis baixos de glóbulos brancos,
- níveis baixos de plaquetas,
- reação alérgica (por exemplo. inchaço da boca, língua, face e garganta, comichão, urticária),
- aparecimento ou agravamento de diabetes, cetoacidose (cetonas no sangue e na urina) ou coma,
- valores elevados do açúcar no sangue,
- níveis insuficientes de sódio no sangue,
- perda de apetite (anorexia),
- perda de peso,
- aumento de peso,
- pensamentos suicidas, tentativa de suicídio e suicídio,
- jogo em excesso,
- sensação de agressividade,
- agitação,
- nervosismo,

- combinação de febre, rigidez muscular, respiração acelerada, transpiração, redução da consciência e alterações súbitas da pressão arterial e da frequência cardíaca, desmaio (síndrome neuroléptica maligna),
- convulsões,
- síndrome serotoninérgica (uma reação que pode causar sentimentos de grande felicidade, sonolência, descoordenação motora, inquietação, sensação de embriaguez, febre, transpiração ou rigidez muscular),
- alteração da fala,
- morte súbita inexplicável,
- batimento cardíaco irregular com risco para a vida,
- ataque cardíaco,
- batimento cardíaco mais lento,
- coágulos sanguíneos nas veias, especialmente nas pernas (sintomas incluem inchaço, dor e vermelhidão na perna), que se podem deslocar pelos vasos sanguíneos até aos pulmões causando dor no peito e dificuldade em respirar (se detetar algum destes sintomas, procure aconselhamento médico de imediato),
- pressão arterial elevada,
- desmaio,
- inalação acidental de alimentos com risco de pneumonia (infeção do pulmão),
- espasmo (contração involuntária) dos músculos em volta da caixa vocal,
- inflamação do pâncreas,
- dificuldade em engolir,
- diarreia,
- desconforto abdominal,
- desconforto do estômago,
- insuficiência do fígado,
- inflamação do fígado,
- amarelecimento da pele e da zona branca dos olhos,
- notificações de alteração nos valores dos testes laboratoriais da função hepática,
- erupção cutânea
- sensibilidade à luz,
- calvície,
- transpiração excessiva,
- degradação anormal do músculo que pode dar origem a problemas dos rins,
- dor muscular,
- rigidez,
- perda involuntária de urina (incontinência),
- dificuldade em urinar,
- sintomas de privação em bebés recém-nascidos em caso da exposição durante a gravidez,
- ereção prolongada e/ou dolorosa,
- dificuldade em controlar a temperatura corporal ou elevação da temperatura corporal,
- dor no peito,
- inchaço das mãos, tornozelos ou pés,
- em análises sanguíneas: flutuação do açúcar no sangue, aumento da hemoglobina glicosilada.

Em doentes idosos com demência foram comunicados mais casos fatais durante a terapêutica com aripiprazol. Adicionalmente, foram notificados casos de acidente vascular cerebral ou acidente vascular cerebral ligeiro.

Efeitos secundários adicionais em crianças e adolescentes
Os adolescentes de idade igual ou superior a 13 anos apresentaram efeitos secundários semelhantes em frequência e tipo aos observados nos adultos, com exceção de sonolência, contrações ou espasmos musculares incontroláveis, agitação e cansaço que foram muito frequentes (mais do que 1 em cada 10 doentes) e de dor abdominal alta, boca seca, ritmo cardíaco aumentado, aumento de peso, apetite aumentado, espasmos musculares, movimentos incontroláveis dos membros e sensação de tonturas, especialmente quando se levantam de uma posição deitada ou sentada, que foram frequentes (mais do que 1 em cada 100 doentes).

Comunicação de efeitos secundários
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ABILIFY comprimidos

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ABILIFY comprimidos

- A substância ativa é o aripiprazol.
  Cada comprimido contém 5 mg de aripiprazol.
  Cada comprimido contém 10 mg de aripiprazol.
  Cada comprimido contém 15 mg de aripiprazol.
  Cada comprimido contém 30 mg de aripiprazol.

- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, amido de milho, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, estearato de magnésio.
  Revestimento do comprimido

ABILIFY 5 mg comprimidos:	laca alumínica de carmim de indigo (E 132)
ABILIFY 10 mg comprimidos:	óxido de ferro vermelho (E 172)
ABILIFY 15 mg comprimidos:	óxido de ferro amarelo (E 172)
ABILIFY 30 mg comprimidos:	óxido de ferro vermelho (E 172)

Qual o aspeto de ABILIFY comprimidos e conteúdo da embalagem
Os comprimidos de ABILIFY 5 mg são rectangulares e azuis com as marcações "A-007" e "5" numa face.
Os comprimidos de ABILIFY 10 mg são rectangulares e cor-de-rosa com as marcações "A-008" e "10" numa face.
Os comprimidos de ABILIFY 15 mg são redondos e amarelos com as marcações "A-009" e "15" numa face.
Os comprimidos de ABILIFY 30 mg são redondos e cor-de-rosa com as marcações "A-011" e "30" numa face.

Os comprimidos de ABILIFY são acondicionados em blisters de dose unitária, perfurados, em embalagens contendo 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1 ou 98 x 1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,

Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

Fabricante
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Itália

AndersonBrecon (UK) Limited
Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye
Hereford - Herefordshire HR3 5PG - Reino Unido

Elaiapharm
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,
06560 Valbonne - França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

България
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Česká republika
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Danmark
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Deutschland
Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0)69 170086-0

Eesti
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ελλάδα
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

España
Otsuka Pharmaceutical, S.A.
Tel: +34 93 550 01 00

France
Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33(0)1 47 08 00 00

Lietuva
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Luxembourg/Luxemburg
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Magyarország
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Malta
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Nederland
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Norge
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Österreich
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Polska
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Portugal
Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

Hrvatska
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5000

Ireland
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Κύπρος
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Latvija
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

România
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenija
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenská republika
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Suomi/Finland
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 854 528 660

Sverige
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 854 528 660

United Kingdom
Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5300

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

ABILIFY 10 mg comprimidos orodispersíveis
ABILIFY 15 mg comprimidos orodispersíveis
ABILIFY 30 mg comprimidos orodispersíveis

aripiprazol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é ABILIFY comprimidos orodispersíveis e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar ABILIFY comprimidos orodispersíveis
3. Como tomar ABILIFY comprimidos orodispersíveis
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar ABILIFY comprimidos orodispersíveis
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ABILIFY e para que é utilizado

ABILIFY comprimidos orodispersíveis contém a substância ativa aripiprazol e pertence a um grupo de medicamentos chamados antipsicóticos. É utilizado no tratamento de doentes adultos e adolescentes de idade igual ou superior a 15 anos que sofrem de uma doença caracterizada por sintomas tais como ouvir, ver ou sentir coisas que não existem, desconfiança, juízos errados, discurso e comportamento incoerentes e apatia emocional. As pessoas neste estado podem também sentir-se deprimidas, culpadas, ansiosas ou tensas.

ABILIFY comprimidos orodispersíveis é utilizado no tratamento de adultos e adolescentes de idade igual ou superior a 13 anos que sofrem de uma condição com sintomas tais como sentir-se "eufórico", ter uma energia excessiva, necessidade de dormir muito menos do que o habitual, falar muito depressa com ideias muito rápidas e algumas vezes irritabilidade grave. Nos doentes adultos que responderam ao tratamento com ABILIFY comprimidos orodispersíveis também previne que esta condição volte a surgir.

2. O que precisa de saber antes de tomar ABILIFY comprimidos orodispersíveis

Não tome ABILIFY comprimidos orodispersíveis
- se tem alergia ao aripiprazol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções
Fale com o seu médico antes de tomar ABILIFY comprimidos orodispersíveis, se sofrer de
- valores do açúcar no sangue elevados (caracterizado por sintomas como sede excessiva, urinar grandes quantidades de urina, aumento do apetite e sensação de fraqueza) ou antecedentes familiares de diabetes
- convulsões
- movimentos musculares involuntários, irregulares, especialmente na face

- doenças cardiovasculares, antecedentes familiares de doença cardiovascular, acidente vascular cerebral ou acidente vascular cerebral ligeiro, pressão arterial alterada
- coágulos sanguíneos, ou antecedentes familiares de coágulos sanguíneos, porque os antipsicóticos foram associados à formação de coágulos sanguíneos
- historial de jogo em excesso

Se estiver a ganhar peso, a desenvolver movimentos pouco comuns, a sentir sonolência que interfere com as suas atividades diárias normais, se tiver dificuldades em engolir ou sintomas alérgicos, informe o seu médico.

Se for um doente idoso que tenha demência (perda de memória e de outras faculdades mentais), o seu médico deverá ser informado por si ou pelo seu prestador de cuidados de saúde/familiar caso tenha tido um acidente vascular cerebral ou um acidente vascular cerebral ligeiro.

Informe o seu médico de imediato se tiver qualquer pensamento ou vontade de se magoar a si próprio. Foram notificados pensamentos e comportamentos suicidas durante o tratamento com aripiprazol.

Informe o seu médico de imediato se sofrer de rigidez muscular ou inflexibilidade com febre elevada, transpiração, estado mental alterado, ou batimento do coração muito rápido ou irregular.

Crianças e adolescentes
Não utilizar este medicamento em crianças e adolescentes com idade inferior a 13 anos. Desconhece-se se é seguro e eficaz nestes doentes.

Outros medicamentos e ABILIFY comprimidos orodispersíveis
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Medicamentos para diminuir a pressão arterial: ABILIFY comprimidos orodispersíveis pode aumentar o efeito de medicamentos usados para diminuir a pressão arterial. Informe o seu médico se tomar medicamentos para controlar a pressão arterial.

Se tomar ABILIFY comprimidos orodispersíveis com alguns medicamentos pode ser necessário alterar a sua dose de ABILIFY comprimidos orodispersíveis. É particularmente importante referir os seguintes medicamentos ao seu médico:
- Medicamentos para corrigir o ritmo do coração
- Antidepressores ou medicamentos derivados de plantas utilizados para tratar a depressão e a ansiedade
- Agentes antifúngicos
- Alguns medicamentos para tratar a infeção pelo VIH
- Anticonvulsivantes utilizados para tratar a epilepsia

Medicamentos que aumentam os níveis de serotonina: triptanos, tramadol, triptofano, ISRSs (tais como a paroxetina e a fluoxetina), tricíclicos (como a clomipramina, amitriptilina), petidina, erva de São João e venlafaxina. Estes medicamentos aumentam o risco de efeitos secundários; deve contatar o seu médico se durante o tratamento com algum destes medicamentos e ABILIFY comprimidos orodispersíveis apresentar algum sintoma pouco comum.

ABILIFY comprimidos orodispersíveis com alimentos, bebidas e álcool
ABILIFY comprimidos orodispersíveis pode ser tomado independentemente das refeições.
Deve evitar-se a ingestão de álcool.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.
Em recém-nascidos cujas mães utilizaram ABILIFY comprimidos orodispersíveis no último trimestre

de gravidez (últimos três meses) podem ocorrer os seguintes sintomas: tremor, rigidez e/ou fraqueza muscular, sonolência, agitação, problemas respiratórios e dificuldades na alimentação. Se o seu bebé desenvolver algum destes sintomas pode ser necessário contactar o seu médico.

Informe imediatamente o seu médico no caso de estar a amamentar.
Se estiver a tomar ABILIFY comprimidos orodispersíveis não deverá amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas até saber como ABILIFY comprimidos orodispersíveis o afeta.

ABILIFY comprimidos orodispersíveis contém aspartamo
Os doentes que não podem tomar fenilalanina devem ter em atenção que os comprimidos orodispersíveis de ABILIFY contêm aspartamo, que é uma fonte de fenilalanina. **Pode ser prejudicial às pessoas com fenilcetonúria**.

ABILIFY comprimidos orodispersíveis contém lactose
Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar ABILIFY comprimidos orodispersíveis

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada para adultos é de 15 mg uma vez por dia. No entanto, o seu médico pode prescrever uma dose inferior ou superior, até ao máximo de 30 mg uma vez por dia.

Utilização em crianças e adolescentes
Pode iniciar-se este medicamento numa dose baixa na forma de solução oral (líquido).
A dose pode ser aumentada gradualmente até à **dose recomendada para adolescentes de 10 mg uma vez por dia**. No entanto, o seu médico pode prescrever uma dose inferior ou superior, até ao máximo de 30 mg uma vez por dia.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que o seu ABILIFY comprimidos orodispersíveis é demasiado forte ou demasiado fraco.

Tente tomar o seu ABILIFY comprimidos orodispersíveis todos os dias sempre à mesma hora.
Não é importante se toma ou não com alimentos.

Não abrir o blister até ser altura da administração. Para a remoção de um comprimido, abrir a embalagem e puxar a fita do blister para expôr o comprimido. Não empurrar o comprimido através da fita porque tal poderia danificar o comprimido. Imediatamente após a abertura do blister, e com as mãos secas, retirar o comprimido orodispersível e colocá-lo inteiro na língua. A desagregração do comprimido ocorre rapidamente na saliva. O comprimido orodispersível pode ser tomado com ou sem líquidos.
Em alternativa, dispersar o comprimido em água e beber a suspensão resultante.

Mesmo que se sinta melhor, não altere nem interrompa a dose diária de ABILIFY comprimidos orodispersíveis sem consultar primeiro o seu médico.

Se tomar mais ABILIFY comprimidos orodispersíveis do que deveria
Caso se aperceba de que tomou mais ABILIFY comprimidos orodispersíveis do que o que o seu médico lhe recomendou (ou se outra pessoa tomou algum do seu ABILIFY comprimidos orodispersíveis), contacte o seu médico de imediato. Caso não consiga contactar o seu médico, dirija-se para o hospital mais próximo e leve a embalagem do medicamento.

Caso se tenha esquecido de tomar ABILIFY comprimidos orodispersíveis
Caso se esqueça de uma dose, tome a dose em falta assim que se lembrar, mas não tome duas doses no mesmo dia.

Se parar de tomar ABILIFY comprimidos orodispersíveis
Não interrompa o seu tratamento apenas porque já se sente melhor. É importante que continue o tratamento com ABILIFY comprimidos orodispersíveis durante o tempo que o seu médico prescrever.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- diabetes mellitus,
- dificuldade em dormir,
- sensação de ansiedade,
- sentir-se agitado e incapaz de ficar quieto, dificuldade em sentar-se quieto,
- movimentos incontroláveis de contração muscular, espasmos ou contorção , pernas inquietas,
- tremores,
- dores de cabeça
- cansaço,
- sonolência,
- atordoamento,
- visão tremida e desfocada,
- defecar menos vezes ou com dificuldade,
- indigestão,
- má disposição,
- maior produção de saliva do que o normal,
- vómitos,
- sensação de cansaço.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- níveis sanguíneos da hormona prolactina aumentados,
- demasiado açúcar no sangue,
- depressão,
- interesse sexual alterado ou aumentado,
- movimentos incontroláveis da boca, língua e membros (discinesia tardia),
- afeção muscular causando movimentos de torção (distonia),
- visão dupla,
- batimentos cardíacos acelerados,
- queda da pressão sanguínea ao levantar, que causa tonturas, atordoamento ou desmaio,
- soluços.

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados desde a comercialização do aripiprazole oral mas a frequência da sua ocorrência não é conhecida:

- níveis baixos de glóbulos brancos,
- níveis baixos de plaquetas,
- reação alérgica (por exemplo. inchaço da boca, língua, face e garganta, comichão, urticária),

- aparecimento ou agravamento de diabetes, cetoacidose (cetonas no sangue e na urina) ou coma,
- valores elevados do açúcar no sangue,
- níveis insuficientes de sódio no sangue,
- perda de apetite (anorexia),
- perda de peso,
- aumento de peso,
- pensamentos suicidas, tentativa de suicídio e suicídio,
- jogo em excesso,
- sensação de agressividade,
- agitação,
- nervosismo,
- combinação de febre, rigidez muscular, respiração acelerada, transpiração, redução da consciência e alterações súbitas da pressão arterial e da frequência cardíaca, desmaio (síndrome neuroléptica maligna),
- convulsões,
- síndrome serotoninérgica (uma reação que pode causar sentimentos de grande felicidade, sonolência, descoordenação motora, inquietação, sensação de embriaguez, febre, transpiração ou rigidez muscular),
- alteração da fala,
- morte súbita inexplicável,
- batimento cardíaco irregular com risco para a vida,
- ataque cardíaco,
- batimento cardíaco mais lento,
- coágulos sanguíneos nas veias, especialmente nas pernas (sintomas incluem inchaço, dor e vermelhidão na perna), que se podem deslocar pelos vasos sanguíneos até aos pulmões causando dor no peito e dificuldade em respirar (se detetar algum destes sintomas, procure aconselhamento médico de imediato),
- pressão arterial elevada,
- desmaio,
- inalação acidental de alimentos com risco de pneumonia (infeção do pulmão),
- espasmo (contração involuntária) dos músculos em volta da caixa vocal,
- inflamação do pâncreas,
- dificuldade em engolir,
- diarreia,
- desconforto abdominal,
- desconforto do estômago,
- insuficiência do fígado,
- inflamação do fígado,
- amarelecimento da pele e da zona branca dos olhos,
- notificações de alteração nos valores dos testes laboratoriais da função hepática,
- erupção cutânea
- sensibilidade à luz,
- calvície,
- transpiração excessiva,
- degradação anormal do músculo que pode dar origem a problemas dos rins,
- dor muscular,
- rigidez,
- perda involuntária de urina (incontinência),
- dificuldade em urinar,
- sintomas de privação em bebés recém-nascidos em caso da exposição durante a gravidez,
- ereção prolongada e/ou dolorosa,
- dificuldade em controlar a temperatura corporal ou elevação da temperatura corporal,
- dor no peito,
- inchaço das mãos, tornozelos ou pés,
- em análises sanguíneas: flutuação do açúcar no sangue, aumento da hemoglobina glicosilada.

Em doentes idosos com demência foram comunicados mais casos fatais durante a terapêutica com

aripiprazol. Adicionalmente, foram notificados casos de acidente vascular cerebral ou acidente vascular cerebral ligeiro.

Efeitos secundários adicionais em crianças e adolescentes
Os adolescentes de idade igual ou superior a 13 anos apresentaram efeitos secundários semelhantes em frequência e tipo aos observados nos adultos, com exceção de sonolência, contrações ou espasmos musculares incontroláveis, agitação e cansaço que foram muito frequentes (mais do que 1 em cada 10 doentes) e de dor abdominal alta, boca seca, ritmo cardíaco aumentado, aumento de peso, apetite aumentado, espasmos musculares, movimentos incontroláveis dos membros e sensação de tonturas, especialmente quando se levantam de uma posição deitada ou sentada, que foram frequentes (mais do que 1 em cada 100 doentes).

Comunicação de efeitos secundários
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ABILIFY comprimidos orodispersíveis

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ABILIFY comprimidos orodispersíveis

- A substância ativa é o aripiprazol.
  Cada comprimido orodispersível contém 10 mg de aripiprazol.
  Cada comprimido orodispersível contém 15 mg de aripiprazol.
  Cada comprimido orodispersível contém 30 mg de aripiprazol.

- Os outros componentes são silicato de cálcio, croscarmelose sódica, crospovidona, sílica coloidal anidra, xilitol, celulose microcristalina, aspartamo, acessulfamo potássico, aroma de baunilha, ácido tartárico, estearato de magnésio.
  Revestimento do comprimido
  ABILIFY 10 mg comprimidos orodispersíveis: óxido de ferro vermelho (E 172)
  ABILIFY 15 mg comprimidos orodispersíveis: óxido de ferro amarelo (E 172)
  ABILIFY 30 mg comprimidos orodispersíveis: óxido de ferro vermelho (E 172)

Qual o aspeto de ABILIFY comprimidos orodispersíveis e conteúdo da embalagem
Os comprimidos orodispersíveis ABILIFY 10 mg são redondos e cor-de-rosa com a marcação ""A" sobre "640"" num lado e "10" no outro.
Os comprimidos orodispersíveis ABILIFY 15 mg são redondos e amarelos com a marcação ""A" sobre "641"" num lado e "15" no outro.
Os comprimidos orodispersíveis ABILIFY 30 mg são redondos e cor-de-rosa com a marcação ""A" sobre "643"" num lado e "30" no outro.

Os comprimidos orodispersíveis ABILIFY são acondicionados em blisters de dose unitária, perfurados, em embalagens contendo 14 x 1, 28 x 1 ou 49 x 1 comprimidos orodispersíveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

Fabricante
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Itália

Elaiapharm
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,
06560 Valbonne - França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

България
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Česká republika
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Danmark
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Deutschland
Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0)69 170086-0

Eesti
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ελλάδα
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

España
Otsuka Pharmaceutical, S.A.
Tel: +34 93 550 01 00

Lietuva
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Luxembourg/Luxemburg
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Magyarország
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Malta
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Nederland
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Norge
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Österreich
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Polska
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

France
Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33(0)1 47 08 00 00

Hrvatska
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5000

Ireland
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Κύπρος
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Latvija
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Portugal
Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenija
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenská republika
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Suomi/Finland
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 854 528 660

Sverige
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 854 528 660

United Kingdom
Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5300

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

ABILIFY 1 mg/ml solução oral

aripiprazol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é ABILIFY e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar ABILIFY
3. Como tomar ABILIFY
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar ABILIFY
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ABILIFY solução oral e para que é utilizado

ABILIFY solução oral contém a substância ativa aripiprazol e pertence a um grupo de medicamentos chamados antipsicóticos. É utilizado no tratamento de doentes adultos e adolescentes de idade igual ou superior a 15 anos que sofrem de uma doença caracterizada por sintomas tais como ouvir, ver ou sentir coisas que não existem, desconfiança, juízos errados, discurso e comportamento incoerentes e apatia emocional. As pessoas neste estado podem também sentir-se deprimidas, culpadas, ansiosas ou tensas.

ABILIFY solução oral é utilizado no tratamento de adultos e adolescentes de idade igual ou superior a 13 anos que sofrem de uma condição com sintomas tais como sentir-se "eufórico", ter uma energia excessiva, necessidade de dormir muito menos do que o habitual, falar muito depressa com ideias muito rápidas e algumas vezes irritabilidade grave. Nos doentes adultos que responderam ao tratamento com ABILIFY solução oral também previne que esta condição volte a surgir.

2. O que precisa de saber antes de tomar ABILIFY solução oral

Não tome ABILIFY solução oral
- se tem alergia ao aripiprazol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções
Fale com o seu médico antes de tomar ABILIFY solução oral, se sofrer de
- valores do açúcar no sangue elevados (caracterizado por sintomas como sede excessiva, urinar grandes quantidades de urina, aumento do apetite e sensação de fraqueza) ou antecedentes familiares de diabetes
- convulsões
- movimentos musculares involuntários, irregulares, especialmente na face
- doenças cardiovasculares, antecedentes familiares de doença cardiovascular, acidente vascular cerebral ou acidente vascular cerebral ligeiro, pressão arterial alterada
- coágulos sanguíneos, ou antecedentes familiares de coágulos sanguíneos, porque os antipsicóticos foram associados à formação de coágulos sanguíneos
- historial de jogo em excesso

Se estiver a ganhar peso, a desenvolver movimentos pouco comuns, a sentir sonolência que interfere com as suas atividades diárias normais, se tiver dificuldades em engolir ou sintomas alérgicos, informe o seu médico.

Se for um doente idoso que tenha demência (perda de memória e de outras faculdades mentais), o seu médico deverá ser informado por si ou pelo seu prestador de cuidados de saúde/familiar caso tenha tido um acidente vascular cerebral ou um acidente vascular cerebral ligeiro.

Informe o seu médico de imediato se tiver qualquer pensamento ou vontade de se magoar a si próprio. Foram notificados pensamentos e comportamentos suicidas durante o tratamento com aripiprazol.

Informe o seu médico de imediato se sofrer de rigidez muscular ou inflexibilidade com febre elevada, transpiração, estado mental alterado, ou batimento do coração muito rápido ou irregular.

Crianças e adolescentes
Não utilizar este medicamento em crianças e adolescentes com idade inferior a 13 anos. Desconhece-se se é seguro e eficaz nestes doentes.

Outros medicamentos e ABILIFY solução oral
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Medicamentos para diminuir a pressão arterial: ABILIFY solução oral pode aumentar o efeito de medicamentos usados para diminuir a pressão arterial. Informe o seu médico se tomar medicamentos para controlar a pressão arterial.

Se tomar ABILIFY solução oral com alguns medicamentos pode ser necessário alterar a sua dose de ABILIFY solução oral. É particularmente importante referir os seguintes medicamentos ao seu médico:
- Medicamentos para corrigir o ritmo do coração
- Antidepressores ou medicamentos derivados de plantas utilizados para tratar a depressão e a ansiedade
- Agentes antifúngicos
- Alguns medicamentos para tratar a infeção pelo VIH
- Anticonvulsivantes utilizados para tratar a epilepsia

Medicamentos que aumentam os níveis de serotonina: triptanos, tramadol, triptofano, ISRSs (tais como a paroxetina e a fluoxetina), tricíclicos (como a clomipramina, amitriptilina), petidina, erva de São João e venlafaxina. Estes medicamentos aumentam o risco de efeitos secundários; deve contatar o seu médico se durante o tratamento com algum destes medicamentos e ABILIFY solução oral apresentar algum sintoma pouco comum.

ABILIFY solução oral com alimentos, bebidas e álcool
ABILIFY solução oral pode ser tomado independentemente das refeições. No entanto, a solução oral não deve ser diluída com outros líquidos ou misturada com alimentos antes de ser administrada.
Deve evitar-se a ingestão de álcool.

Gravidez, amamentação e fertilidade
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.
Em recém-nascidos cujas mães utilizaram ABILIFY solução oral no último trimestre de gravidez (últimos três meses) podem ocorrer os seguintes sintomas: tremor, rigidez e/ou fraqueza muscular, sonolência, agitação, problemas respiratórios e dificuldades na alimentação. Se o seu bebé desenvolver algum destes sintomas pode ser necessário contactar o seu médico.

Informe imediatamente o seu médico no caso de estar a amamentar.

Se estiver a tomar ABILIFY solução oral não deverá amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas até saber como ABILIFY solução oral o afeta.

ABILIFY solução oral contém frutose, sacarose e para-hidroxibenzoatos
Cada ml da solução oral de ABILIFY solução oral contém 200 mg de frutose e 400 mg de sacarose. Se foi informado pelo seu médico de que é intolerante a alguns açúcares, deverá contactá-lo antes de tomar este medicamento. Os para-hidroxibenzoatos podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas)**.**

3. Como tomar ABILIFY solução oral

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada para adultos é de 15 ml de solução (correspondem a 15 mg de aripiprazol) uma vez por dia. No entanto, o seu médico pode prescrever uma dose inferior ou superior, até ao máximo de 30 mg (i.e. 30 ml) uma vez por dia.

Utilização em crianças e adolescentes
A dose recomendada para adolescentes de 10 ml de solução (correspondem a 10 mg de aripiprazol) uma vez por dia. No entanto, o seu médico pode prescrever uma dose inferior ou superior, até ao máximo de 30 ml (i.e. 30 mg) uma vez por dia.

A dose de ABILIFY solução oral deve ser medida utilizando o copo medida calibrado ou o conta-gotas calibrado de 2 ml fornecidos na embalagem.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que ABILIFY solução oral é demasiado forte ou demasiado fraco.

Tente tomar ABILIFY solução oral todos os dias sempre à mesma hora. Não é importante se toma ou não com alimentos. No entanto, não deve diluir ABILIFY solução oral com outros líquidos ou misturar com alimentos antes de tomar.

Mesmo que se sinta melhor, não altere nem interrompa a dose diária de ABILIFY solução oral sem consultar primeiro o seu médico.

Se tomar mais ABILIFY solução oral do que deveria
Caso se aperceba de que tomou mais ABILIFY solução oral do que o seu médico lhe recomendou (ou se outra pessoa tomou do seu ABILIFY solução oral), contacte o seu médico de imediato. Caso não consiga contactar o seu médico, dirija-se para o hospital mais próximo e leve a embalagem do medicamento.

Caso se tenha esquecido de tomar ABILIFY solução oral
Caso se esqueça de uma dose, tome a dose em falta assim que se lembrar, mas não tome duas doses no mesmo dia.

Se parar de tomar ABILIFY solução oral
Não interrompa o seu tratamento apenas porque já se sente melhor. É importante que continue o tratamento com ABILIFY solução oral durante o tempo que o seu médico prescrever.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- diabetes mellitus,
- dificuldade em dormir,
- sensação de ansiedade,
- sentir-se agitado e incapaz de ficar quieto, dificuldade em sentar-se quieto,
- movimentos incontroláveis de contração muscular, espasmos ou contorção , pernas inquietas,
- tremores,
- dores de cabeça
- cansaço,
- sonolência,
- atordoamento,
- visão tremida e desfocada,
- defecar menos vezes ou com dificuldade,
- indigestão,
- má disposição,
- maior produção de saliva do que o normal,
- vómitos,
- sensação de cansaço.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- níveis sanguíneos da hormona prolactina aumentados,
- demasiado açúcar no sangue,
- depressão,
- interesse sexual alterado ou aumentado,
- movimentos incontroláveis da boca, língua e membros (discinesia tardia),
- afeção muscular causando movimentos de torção (distonia),
- visão dupla,
- batimentos cardíacos acelerados,
- queda da pressão sanguínea ao levantar, que causa tonturas, atordoamento ou desmaio,
- soluços.

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados desde a comercialização do aripiprazole oral mas a frequência da sua ocorrência não é conhecida:

- níveis baixos de glóbulos brancos,
- níveis baixos de plaquetas,
- reação alérgica (por exemplo. inchaço da boca, língua, face e garganta, comichão, urticária),
- aparecimento ou agravamento de diabetes, cetoacidose (cetonas no sangue e na urina) ou coma,
- valores elevados do açúcar no sangue,
- níveis insuficientes de sódio no sangue,
- perda de apetite (anorexia),
- perda de peso,
- aumento de peso,
- pensamentos suicidas, tentativa de suicídio e suicídio,
- jogo em excesso,
- sensação de agressividade,
- agitação,
- nervosismo,

- combinação de febre, rigidez muscular, respiração acelerada, transpiração, redução da consciência e alterações súbitas da pressão arterial e da frequência cardíaca, desmaio (síndrome neuroléptica maligna),
- convulsões,
- síndrome serotoninérgica (uma reação que pode causar sentimentos de grande felicidade, sonolência, descoordenação motora, inquietação, sensação de embriaguez, febre, transpiração ou rigidez muscular),
- alteração da fala,
- morte súbita inexplicável,
- batimento cardíaco irregular com risco para a vida,
- ataque cardíaco,
- batimento cardíaco mais lento,
- coágulos sanguíneos nas veias, especialmente nas pernas (sintomas incluem inchaço, dor e vermelhidão na perna), que se podem deslocar pelos vasos sanguíneos até aos pulmões causando dor no peito e dificuldade em respirar (se detetar algum destes sintomas, procure aconselhamento médico de imediato),
- pressão arterial elevada,
- desmaio,
- inalação acidental de alimentos com risco de pneumonia (infeção do pulmão),
- espasmo (contração involuntária) dos músculos em volta da caixa vocal,
- inflamação do pâncreas,
- dificuldade em engolir,
- diarreia,
- desconforto abdominal,
- desconforto do estômago,
- insuficiência do fígado,
- inflamação do fígado,
- amarelecimento da pele e da zona branca dos olhos,
- notificações de alteração nos valores dos testes laboratoriais da função hepática,
- erupção cutânea
- sensibilidade à luz,
- calvície,
- transpiração excessiva,
- degradação anormal do músculo que pode dar origem a problemas dos rins,
- dor muscular,
- rigidez,
- perda involuntária de urina (incontinência),
- dificuldade em urinar,
- sintomas de privação em bebés recém-nascidos em caso da exposição durante a gravidez,
- ereção prolongada e/ou dolorosa,
- dificuldade em controlar a temperatura corporal ou elevação da temperatura corporal,
- dor no peito,
- inchaço das mãos, tornozelos ou pés,
- em análises sanguíneas: flutuação do açúcar no sangue, aumento da hemoglobina glicosilada.

Em doentes idosos com demência foram comunicados mais casos fatais durante a terapêutica com aripiprazol. Adicionalmente, foram notificados casos de acidente vascular cerebral ou acidente vascular cerebral ligeiro.

Efeitos secundários adicionais em crianças e adolescentes
Os adolescentes de idade igual ou superior a 13 anos apresentaram efeitos secundários semelhantes em frequência e tipo aos observados nos adultos, com exceção de sonolência, contrações ou espasmos musculares incontroláveis, agitação e cansaço que foram muito frequentes (mais do que 1 em cada 10 doentes) e de dor abdominal alta, boca seca, ritmo cardíaco aumentado, aumento de peso, apetite aumentado, espasmos musculares, movimentos incontroláveis dos membros e sensação de tonturas, especialmente quando se levantam de uma posição deitada ou sentada, que foram frequentes (mais do que 1 em cada 100 doentes).

Comunicação de efeitos secundários
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ABILIFY solução oral

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
Utilizar até 6 meses após abertura inicial.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ABILIFY solução oral

- A substância ativa é o aripiprazol.
  Cada ml contém 1 mg de aripiprazol.

- Os outros componentes são edetato dissódico, frutose, glicerina, ácido láctico, para-hidroxibenzoato de metilo (E 218), propilenoglicol, para-hidroxibenzoato de propilo (E 216), hidróxido de sódio, sacarose, água purificada e aroma natural de creme de laranja com outros aromas naturais.

Qual o aspeto de ABILIFY solução oral e conteúdo da embalagem
ABILIFY 1 mg/ml solução oral apresenta-se como um líquido transparente, incolor ou ligeiramente amarelado, fornecido em frascos com fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças contendo 50, 150 ou 480 ml por frasco.

Cada embalagem contém um frasco, um copo medida calibrado de polipropileno e um conta-gotas calibrado de polipropileno polietileno de baixa densidade.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

Fabricante
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Itália

Elaiapharm
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,
06560 Valbonne - França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

България
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Česká republika
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Danmark
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Deutschland
Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0)69 170086-0

Eesti
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ελλάδα
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

España
Otsuka Pharmaceutical, S.A.
Tel: +34 93 550 01 00

France
Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33(0)1 47 08 00 00

Hrvatska
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5000

Ireland
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Lietuva
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Luxembourg/Luxemburg
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Magyarország
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Malta
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Nederland
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Norge
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Österreich
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Polska
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Portugal
Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenija
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenská republika
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Suomi/Finland
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 854 528 660

Κύπρος
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Latvija
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Sverige
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 854 528 660

United Kingdom
Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5300

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

ABILIFY 7,5 mg/ml solução injetável

aripiprazol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.Ver secção 4.

O que contém este folheto:
1. O que é solução injetável e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar ABILIFY solução injetável
3. Como utilizar solução injetável
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar ABILIFY solução injetável
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ABILIFY solução injetável e para que é utilizado

ABILIFY solução injetável contém a substância ativa aripiprazol e pertence a um grupo de medicamentos chamados antipsicóticos. ABILIFY solução injetável é utilizado para tratar rapidamente sintomas de agitação e de alterações do comportamento que podem ocorrer numa doença caracterizada por sintomas tais como:
- ouvir, ver ou sentir coisas que não existem, desconfiança, juízos errados, discurso e comportamento incoerentes e apatia emocional. As pessoas neste estado podem também sentir-se deprimidas, culpadas, ansiosas ou tensas.
- sensação de euforia, excesso de energia, necessitar de dormir menos do que o usual, falar muito rápido com ideias de competição e por vezes irritabilidade grave.

ABILIFY solução injetável é administrado quando o tratamento com formulações orais não é apropriado. O seu médico irá alterar o tratamento para ABILIFY por via oral logo que apropriado.

2. O que precisa de saber antes de utilizar ABILIFY solução injetável

Não utilize ABILIFY solução injetável
- se tem alergia ao aripiprazol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções
Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado ABILIFY solução injetável

Antes do tratamento com ABILIFY solução injetável, informe o seu medico se sofrer de
- valores do açúcar no sangue elevados (caracterizado por sintomas como sede excessiva, urinar grandes quantidades de urina, aumento do apetite e sensação de fraqueza) ou antecedentes familiares de diabetes
- crises (convulsões) pois o seu médico poderá querer realizar uma monitorização mais cuidada
- movimentos musculares involuntários, irregulares, especialmente na face
- doenças cardiovasculares, história familiar de doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral ou "mini" acidente vascular cerebral, pressão sanguínea anormal

- coágulos sanguíneos, ou antecedentes familiares de coágulos sanguíneos, porque os antipsicóticos foram associados à formação de coágulos sanguíneos
- historial de jogo em excesso

Se estiver a ganhar peso, a desenvolver movimentos pouco comuns, a sentir sonolência que interfere com as suas atividades diárias normais, se tiver dificuldades em engolir ou sintomas alérgicos, informe o seu médico.

Se for um doente idoso que tenha demência (perda de memória e de outras faculdades mentais), o seu médico deverá ser informado por si ou pelo seu prestador de cuidados de saúde/familiar caso tenha tido um acidente vascular cerebral ou um acidente vascular cerebral ligeiro.

Informe o médico ou enfermeiro se sentir tonturas ou a desmaiar após a injeção. Provavelmente necessitará de se deitar até se sentir melhor. O médico poderá também medir a sua pressão sanguínea e a pulsação.

Informe o seu médico de imediato se tiver qualquer pensamento ou vontade de se magoar a si próprio. Foram notificados pensamentos e comportamentos suicidas durante o tratamento com aripiprazol.

Informe o seu médico de imediato se sofrer de rigidez muscular ou inflexibilidade com febre elevada, transpiração, estado mental alterado, ou batimento do coração muito rápido ou irregular.

Crianças e adolescentes
ABILIFY solução injetável não se destina a ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar ABILIFY solução injetável.

Outros medicamentos e ABILIFY solução injetável
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Medicamentos para diminuir a pressão arterial: ABILIFY solução injetável pode aumentar o efeito de medicamentos usados para diminuir a pressão arterial. Informe o seu médico se tomar medicamentos para controlar a pressão arterial.

Se utilizar ABILIFY solução injetável com alguns medicamentos pode ser necessário alterar a sua dose de ABILIFY solução injetável. É particularmente importante referir os seguintes medicamentos ao seu médico:
- Medicamentos para corrigir o ritmo do coração
- Antidepressores ou medicamentos derivados de plantas utilizados para tratar a depressão e a ansiedade
- Agentes antifúngicos
- Alguns medicamentos para tratar a infeção pelo VIH
- Anticonvulsivantes utilizados para tratar a epilepsia

Medicamentos que aumentam os níveis de serotonina: triptanos, tramadol, triptofano, ISRSs (tais como a paroxetina e a fluoxetina), tricíclicos (como a clomipramina, amitriptilina), petidina, erva de São João e venlafaxina. Estes medicamentos aumentam o risco de efeitos secundários; deve contatar o seu médico se durante o tratamento com algum destes medicamentos e ABILIFY solução injetável apresentar algum sintoma pouco comum.

A associação de ABILIFY solução injetável com medicamentos para a ansiedade pode fazê-lo sentir-se sonolento ou com tonturas. Durante o tratamento com ABILIFY solução injetável tome apenas outros medicamentos se o seu médico lhe disser para o fazer.

ABILIFY solução injetável com alimentos, bebidas e álcool
ABILIFY solução injetável pode ser administrado independentemente das refeições.

Deve evitar-se a ingestão de álcool.

Gravidez, amamentação e fertilidade
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Em recém-nascidos cujas mães utilizaram ABILIFY solução injetável no último trimestre de gravidez (últimos três meses) podem ocorrer os seguintes sintomas: tremor, rigidez e/ou fraqueza muscular, sonolência, agitação, problemas respiratórios e dificuldades na alimentação. Se o seu bebé desenvolver algum destes sintomas pode ser necessário contactar o seu médico.

Informe imediatamente o seu médico no caso de estar a amamentar.

Se estiver a tomar ABILIFY solução injetável não deverá amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas se se sentir sonolento após receber ABILIFY solução injetável.

3. Como utilizar ABILIFY solução injetável

O seu médico decidirá a quantidade de ABILIFY solução injetável que necessita e durante quanto tempo. A dose recomendada para a primeira injeção é de 9,75 mg (1,3 ml). Podem-se administrar até três injeções em 24 horas. A dose total de ABILIFY (todas as formulações) não deve exceder 30 mg por dia.

ABILIFY solução injetável está pronto a ser utilizado. A quantidade correta de solução ser-lhe-á injetada pelo médico ou enfermeiro no músculo.

Se tomar mais ABILIFY solução injetável do que deveria
Este medicamento será administrado sob supervisão médica; é portanto improvável que lhe seja administrada uma dose excessiva. Se consultar mais do que um médico, assegure-se de que os informa que se encontra a tomar ABILIFY solução injetável.

Se falhar uma injeção de ABILIFY solução injetável
É importante não perder a sua dose agendada. Se perder uma injeção, deverá contactar o seu médico para programar a injeção seguinte, logo que possível. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

Se parar de tomar ABILIFY solução injetável
Não interrompa o seu tratamento apenas porque já se sente melhor. É importante que continue o tratamento com ABILIFY solução injetável durante o tempo que o seu médico prescrever.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- diabetes mellitus,
- dificuldade em dormir,
- sensação de ansiedade,

- sentir-se agitado e incapaz de ficar quieto, dificuldade em sentar-se quieto,
- movimentos incontroláveis de contração muscular, espasmos ou contorção , pernas inquietas,
- tremores,
- dores de cabeça
- cansaço,
- sonolência,
- atordoamento,
- visão tremida e desfocada,
- defecar menos vezes ou com dificuldade,
- indigestão,
- má disposição,
- maior produção de saliva do que o normal,
- vómitos,
- sensação de cansaço.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- níveis sanguíneos da hormona prolactina aumentados,
- demasiado açúcar no sangue,
- depressão,
- interesse sexual alterado ou aumentado,
- movimentos incontroláveis da boca, língua e membros (discinesia tardia),
- afeção muscular causando movimentos de torção (distonia),
- visão dupla,
- batimentos cardíacos acelerados,
- pressão diastólica aumentada,
- queda da pressão sanguínea ao levantar, que causa tonturas, atordoamento ou desmaio,
- soluços,
- boca seca.

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados desde a comercialização do aripiprazole oral mas a frequência da sua ocorrência não é conhecida:

- níveis baixos de glóbulos brancos,
- níveis baixos de plaquetas,
- reação alérgica (por exemplo. inchaço da boca, língua, face e garganta, comichão, urticária),
- aparecimento ou agravamento de diabetes, cetoacidose (cetonas no sangue e na urina) ou coma,
- valores elevados do açúcar no sangue,
- níveis insuficientes de sódio no sangue,
- perda de apetite (anorexia),
- perda de peso,
- aumento de peso,
- pensamentos suicidas, tentativa de suicídio e suicídio,
- jogo em excesso,
- sensação de agressividade,
- agitação,
- nervosismo,
- combinação de febre, rigidez muscular, respiração acelerada, transpiração, redução da consciência e alterações súbitas da pressão arterial e da frequência cardíaca, desmaio (síndrome neuroléptica maligna),
- convulsões,
- síndrome serotoninérgica (uma reação que pode causar sentimentos de grande felicidade, sonolência, descoordenação motora, inquietação, sensação de embriaguez, febre, transpiração ou rigidez muscular),
- alteração da fala,
- morte súbita inexplicável,
- batimento cardíaco irregular com risco para a vida,

- ataque cardíaco,
- batimento cardíaco mais lento,
- coágulos sanguíneos nas veias, especialmente nas pernas (sintomas incluem inchaço, dor e vermelhidão na perna), que se podem deslocar pelos vasos sanguíneos até aos pulmões causando dor no peito e dificuldade em respirar (se detetar algum destes sintomas, procure aconselhamento médico de imediato),
- pressão arterial elevada,
- desmaio,
- inalação acidental de alimentos com risco de pneumonia (infeção do pulmão),
- espasmo (contração involuntária) dos músculos em volta da caixa vocal,
- inflamação do pâncreas,
- dificuldade em engolir,
- diarreia,
- desconforto abdominal,
- desconforto do estômago,
- insuficiência do fígado,
- inflamação do fígado,
- amarelecimento da pele e da zona branca dos olhos,
- notificações de alteração nos valores dos testes laboratoriais da função hepática,
- erupção cutânea
- sensibilidade à luz,
- calvície,
- transpiração excessiva,
- degradação anormal do músculo que pode dar origem a problemas dos rins,
- dor muscular,
- rigidez,
- perda involuntária de urina (incontinência),
- dificuldade em urinar,
- sintomas de privação em bebés recém-nascidos em caso da exposição durante a gravidez,
- ereção prolongada e/ou dolorosa,
- dificuldade em controlar a temperatura corporal ou elevação da temperatura corporal,
- dor no peito,
- inchaço das mãos, tornozelos ou pés,
- em análises sanguíneas: flutuação do açúcar no sangue, aumento da hemoglobina glicosilada.

Em doentes idosos com demência foram comunicados mais casos fatais durante a terapêutica com aripiprazol. Adicionalmente, foram notificados casos de acidente vascular cerebral ou acidente vascular cerebral ligeiro.

Efeitos secundários adicionais em crianças e adolescentes
Os adolescentes de idade igual ou superior a 13 anos apresentaram efeitos secundários semelhantes em frequência e tipo aos observados nos adultos, com exceção de sonolência, contrações ou espasmos musculares incontroláveis, agitação e cansaço que foram muito frequentes (mais do que 1 em cada 10 doentes) e de dor abdominal alta, boca seca, ritmo cardíaco aumentado, aumento de peso, apetite aumentado, espasmos musculares, movimentos incontroláveis dos membros e sensação de tonturas, especialmente quando se levantam de uma posição deitada ou sentada, que foram frequentes (mais do que 1 em cada 100 doentes).

Comunicação de efeitos secundários
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ABILIFY solução injetável

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ABILIFY solução injetável

- A substância ativa é o aripiprazol.
  Cada ml contém 7,5 mg de aripiprazol.
  Um frasco para injetáveis contém 9,75 mg (1,3 ml) de aripiprazol.

- Os outros componentes são sulfobutileter β-ciclodextrina (SBECD), ácido tartárico, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de ABILIFY solução injetável e conteúdo da embalagem
A solução injetável de ABILIFY é uma solução aquosa, límpida e incolor.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis de vidro do tipo I de utilização única com uma rolha de borracha butilo e selo "flip-off" de alumínio.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis de vidro do tipo I de utilização única com uma rolha de borracha de butilo e cápsula inviolável rasgável em alumínio.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

Fabricante
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Itália

Zambon S.p.A.
Via della Chimica, 9
I-36100 Vicenza(VI) – Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

България
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Lietuva
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Luxembourg/Luxemburg
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Česká republika
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Danmark
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Deutschland
Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0)69 170086-0

Eesti
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ελλάδα
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

España
Otsuka Pharmaceutical, S.A.
Tel: +34 93 550 01 00

France
Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33(0)1 47 08 00 00

Hrvatska
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5000

Ireland
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Κύπρος
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Latvija
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Magyarország
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Malta
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Nederland
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Norge
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Österreich
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Polska
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Portugal
Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenija
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenská republika
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Suomi/Finland
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 854 528 660

Sverige
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 854 528 660

United Kingdom
Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5300

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/.