

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

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 mg a 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 e 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 e a segurança de ABILIFY no tratamento da esquizofrenia ou de episódios maníacos na perturbação bipolar I não foram estabelecidas 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 fortes 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 fortes 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.

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). O tratamento com antipsicóticos dos doentes de risco elevado deve ser acompanhado de supervisão cuidadosa.

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 predisõem 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. 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 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, mioglobínúria (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, todos os antipsicóticos terão de ser interrompidos, 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 a 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 infecciosa (por ex. pneumonia) (ver secção 4.8).

Reações adversas cerebrovasculares

Nos mesmos ensaios foram notificadas, nos doentes (idade média: 84 anos; intervalo: 78 a 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 doentes com psicose relacionada com demência.

Hiperglicemia e diabetes mellitus

Em doentes tratados com 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 antipsicóticos atípicos que permitam comparações diretas. Os doentes tratados com quaisquer 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

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 à utilização de antipsicóticos, incluindo o aripiprazol. O aripiprazol deve ser utilizado com precaução em doentes com risco de pneumonia por aspiração.

Jogo patológico e outras perturbações do controlo dos impulsos

Enquanto tomam aripiprazol, os doentes podem manifestar um aumento dos impulsos, particularmente para jogo patológico, e incapacidade de controlar estes impulsos. Outros impulsos que foram notificados incluem: impulso sexual aumentado, compras compulsivas, consumo excessivo ou compulsivo da comida, e outros comportamentos impulsivos e compulsivos. É importante que os prescritores perguntem aos doentes ou aos seus cuidadores sobre o desenvolvimento de impulsos novos ou aumentados de jogo patológico, sexuais, compras compulsivas, consumo excessivo ou compulsivo de comida ou outros impulsos enquanto decorre o tratamento com aripiprazol. É importante salientar que os sintomas do controlo dos impulsos podem estar associados à doença subjacente; porém, nalguns casos, foi notificado que os impulsos pararam quando a dose foi reduzida ou a medicação foi descontinuada. As perturbações de controlo dos impulsos podem prejudicar o doente e os outros se não forem reconhecidas. Se um doente desenvolver impulsos enquanto toma aripiprazol, a redução da dose ou a interrupção da medicação devem ser consideradas (ver secção 4.8).

Sódio

A solução injetável de ABILIFY contém sódio. Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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.

Quedas

Aripiprazol pode provocar sonolência, hipotensão postural e instabilidade motora e sensorial, que podem levar a quedas. Deve-se ter cuidado ao tratar doentes de alto risco e deve ser considerada uma dose inicial mais baixa (p. ex.: doentes idosos ou debilitados; ver secção 4.2).

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 forte 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 fortes 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 forte 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 fortes 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 fortes 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 fortes da CYP3A4, tais como o itraconazol e os inibidores da protease do VIH tenham efeitos similares e, conseqüentemente, devem ser aplicadas reduções similares das doses (ver secção 4.2). 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 da CYP2D6 (por ex. escitalopram) são utilizados concomitantemente com ABILIFY, podem ser esperados pequenos aumentos nas concentrações plasmáticas de aripiprazol.

Carbamazepina e outros indutores da CYP3A4

Após a administração concomitante de carbamazepina, um indutor forte da CYP3A4, e aripiprazol oral a doentes com esquizofrenia ou perturbação esquisofrénica, 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. A administração concomitante de aripiprazol e de outros indutores da CYP3A4 (tais como rifampicina, rifabutina, fenitoína, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina e Hipericão) tenham efeitos semelhantes e, conseqüentemente, devem ser aplicados aumentos similares das doses. Após a interrupção dos indutores fortes 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, pelo que não é necessário ajuste da dose quando se administra valproato ou lítio com aripiprazol.

Potencial do aripiprazol para afetar outros medicamentos

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 mg/dia a 30 mg/dia de aripiprazol não tiveram efeito significativo no metabolismo de substratos das CYP2D6 (razão dextrometorfano/3-metoximorfino), 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. Conseqüentemente, 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.

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 inibidores seletivos da recaptação da serotonina/inibidor selectivo da recaptação da serotonina e da noradrenalina (ISRS/ISRSN), ou com fármacos que se sabe que aumentam as concentrações de aripiprazol (ver secção 4.8).

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 têm de 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 (ver secção 4.8).

Amamentação

Aripiprazol/metabolitos são excretados no leite humano. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com aripiprazol tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

O aripiprazol não alterou a fertilidade, com base nos dados de estudos de toxicidade reprodutiva.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O aripiprazol tem um efeito reduzido a moderado sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas devido aos efeitos potenciais sobre o sistema nervoso e a visão, tais como sedação, sonolência, síncope, visão turva e diplopia (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 foram 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 incidências de reações adversas a medicamentos (RAM) associadas à terapêutica com aripiprazol encontram-se na tabela em baixo. A tabela baseia-se nos eventos de reações adversas notificados durante os ensaios clínicos e/ou na utilização pós-comercialização.

Todas as RAM são apresentadas na lista por classes de sistemas de órgãos e frequência; muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), 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			Reacção alérgica (por ex. reacção anafiláctica, angiedema incluindo tumefação da língua, edema da língua, edema da face, prurido alérgico ou urticária)
Doenças endócrinas		Hiperprolactinemia	Coma hiperosmolar diabético Cetoacidose diabética
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diabetes mellitus	Hiperglicemia	Hiponatremia Anorexia
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia Ansiedade Inquietação	Depressão Hipersexualidade	Tentativa de suicídio, ideação suicida e suicídio consumado (ver secção 4.4) Jogo patológico Perturbação do controlo dos impulsos Compulsão alimentar Compras compulsivas Automatismo ambulatorial; poriomania Agressividade Agitação Nervosismo
Doenças do sistema nervoso	Acatisia Afecção extrapiramidal Tremor Cefaleia Sedação Sonolência Tonturas	Discinesia tardia Distonia	Síndrome neuroléptica maligna Convulsão de grande mal Síndrome serotoninérgica Afeção da fala
Afeções oculares	Visão turva	Diplopia	Crise oculogríca

	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Cardiopatias		Taquicardia	Morte súbita inexplicada Torsades de pointes Arritmia ventricular Paragem cardíaca Bradicardia
Vasculopatias		Hipotensão ortostática	Tromboembolismo venoso (incluindo embolia pulmonar e trombose de veia profunda) Hipertensão Síncope
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Soluços	Pneumonia por aspiração Laringoespasma Espasmo orofaríngeo
Doenças gastrointestinais	Obstipação Dispepsia Náuseas Hipersecreção salivar Vômito	Boca seca	Pancreatite Disfagia Diarreia Mal-estar abdominal Mal-estar do estômago
Afeções hepatobiliares			Insuficiência hepática Hepatite Icterícia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupção cutânea Reação de fotossensibilidade Alopécia Hiperidrose
Afeções musculoesqueléticas 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 da regulação da temperatura (por exemplo, hipotermia, pirexia) Dor torácica Edema periférico
Exames complementares de diagnóstico		Tensão arterial diastólica aumentada	Peso diminuído Ganho de peso Alanina aminotransferase aumentada Aspartato aminotransferase aumentada Gamaglutamiltransferase aumentada

	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
			Fosfatase alcalina aumentada QT prolongado Glicemia aumentada Hemoglobina glicosilada aumentada Flutuação da glicose no sangue Creatinafosfoquinase aumentada

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 fortes. 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.

Jogo patológico e outras perturbações do controlo dos impulsos

Em doentes tratados com aripiprazol, pode ocorrer jogo patológico, hipersexualidade, compras compulsivas ou consumo excessivo ou compulsivo de comida (ver secção 4.4).

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

Não foram notificados quaisquer casos de sobredosagem associada a reações adversas nos estudos clínicos com ABILIFY solução injetável. Deverão ser tomadas medidas de precaução de modo a evitar a injeção inadvertida deste medicamento num vaso sanguíneo. No seguimento de qualquer sobredosagem acidental suspeita ou confirmada/administração inadvertida por via intravenosa, é necessário um acompanhamento atento do doente e, em caso de desenvolvimento de quaisquer sinais ou sintomas potencialmente graves em termos médicos, é necessária monitorização, que deverá incluir a monitorização eletrocardiográfica contínua. A supervisão médica e a monitorização deverão continuar até o doente recuperar.

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 incluíram letargia, aumento da pressão sanguínea, sonolência, taquicardia, náuseas, vômitos 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, incluíram 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: Psicolépticos, 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 D₂ 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 hipoatividade dopaminérgica. O aripiprazol exibiu *in vitro* grande afinidade de ligação para os recetores dopaminérgicos D₂ e D₃ e serotoninérgicos 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} e afinidade moderada para os recetores dopaminérgicos D₄, serotoninérgicos 5-HT_{2C} e 5-HT₇, alfa 1 adrenérgicos e histamínicos H₁. O aripiprazol também exibiu afinidade de ligação moderada para os locais de recaptção 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 mg a 30 mg administradas uma vez ao dia a indivíduos saudáveis durante 2 semanas, produziram uma redução dose-dependente na ligação de ¹¹C-raclopride, um ligando específico dos recetores D₂/D₃ 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 (MADRS) 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, lipoproteína de alta densidade (HDL) e lipoproteína de baixa densidade (LDL) clinicamente relevantes.

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 (*Young Mania Rating Scale* [YMRS] e MADRS com pontuações totais ≤ 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, *Clinical Global Impression - Bipolar version* (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.

A Agência Europeia do Medicamento deferiu 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, 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 sistêmica. 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

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 sistêmicas (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 incluíram: toxicidade adrenocortical dose-dependente (acumulação do pigmento lipofuscina e/ou perda celular no parênquima) em ratos após 104 semanas com 20 mg/kg/dia 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 biliar de macacos após administração oral repetida com 25 mg/kg/dia 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/m²). No entanto, as concentrações de conjugados sulfato de aripiprazol hidroxilado na biliar 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 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 Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Países Baixos

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

10/2019

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