

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Abilify Maintena 300 mg pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada

Abilify Maintena 400 mg pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada

Abilify Maintena 300 mg pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada em seringa pré-cheia

Abilify Maintena 400 mg pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Abilify Maintena 300 mg pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada

Cada frasco para injetáveis contém 300 mg aripiprazol.

Abilify Maintena 400 mg pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada

Cada frasco para injetáveis contém 400 mg aripiprazol.

Abilify Maintena 300 mg pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia contém 300 mg de aripiprazol,

Abilify Maintena 400 mg pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia contém 400 mg de aripiprazol,

Após a reconstituição, cada ml de suspensão contém 200 mg de aripiprazol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada

Pó: branco a esbranquiçado.

Solvente: solução transparente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Abilify Maintena é indicado para o tratamento de manutenção da esquizofrenia em doentes adultos estabilizados com aripiprazol oral.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Em doentes que nunca tomaram aripiprazol, deve realizar-se um teste de tolerabilidade com aripiprazol oral antes de iniciar o tratamento com Abilify Maintena.

A dose de Abilify Maintena recomendada, tanto a inicial como de manutenção, é de 400 mg.

A titulação da dose deste medicamento não é necessária. Deverá ser administrado uma vez por mês sob a forma de uma injeção única (nunca menos de 26 dias após a injeção anterior).

Após a primeira injeção, o tratamento com 10 mg a 20 mg de aripiprazol oral por dia deve ser continuado por 14 dias consecutivos para manter as concentrações terapêuticas de aripiprazol durante o início da terapêutica.

Se ocorrerem reações adversas com a dose de 400 mg, deverá considerar-se uma redução da dose para 300 mg uma vez por mês.

Doses em falta

Doses em falta	
Se ocorrer falha da 2ª ou 3ª dose e o tempo decorrido desde a última injeção for:	Ação
> 4 semanas e < 5 semanas	A injeção deve ser administrada tão cedo quanto possível, devendo, em seguida, ser retomado o programa de injeções mensais.
> 5 semanas	A administração concomitante de aripiprazol oral deve ser reiniciada durante 14 dias com a próxima injeção administrada.
Se ocorrer falha da 4ª dose ou doses subsequentes (ou seja, depois de atingir o estado de equilíbrio) e o tempo decorrido desde a última injeção for:	Ação
> 4 semanas e < 6 semanas	A injeção deve ser administrada tão cedo quanto possível, devendo, em seguida, ser retomado o programa de injeções mensais.
> 6 semanas	A administração concomitante de aripiprazol oral deve ser reiniciada durante 14 dias com a próxima injeção administrada, sendo retomado então o programa de injeções mensais.

Populações especiais

Idosos

A segurança e a eficácia do Abilify Maintena no tratamento da esquizofrenia em doentes com 65 ou mais anos de idade não foram estabelecidas (ver secção 4.4).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico para doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

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. Nestes doentes, as administrações devem ser cuidadosamente controladas. A formulação oral deverá ser preferencial (ver secção 5.2).

Metabolizadores fracos do CYP2D6 conhecidos

Em doentes que sejam conhecidos como sendo fracos metabolizadores do CYP2D6, a dose inicial e de manutenção deverá ser de 300 mg. Quando administrado concomitantemente com inibidores potentes do CYP3A4, a dose deve ser reduzida para 200 mg (ver secção 4.5).

Ajustes posológicos devido a interações com inibidores do CYP2D6 e/ou do CYP3A4 e/ou indutores do

CYP3A4

Os ajustes posológicos devem ser realizados em doentes que tomem concomitantemente inibidores potentes do CYP3A4 ou inibidores potentes do CYP2D6 durante mais de 14 dias. Se o inibidor do CYP3A4 ou o inibidor do CYP2D6 for retirado da terapêutica, a dose pode necessitar de ser aumentada para a dose anterior (ver secção 4.5). Em caso de reações adversas não obstante os ajustes de dose de Abilify Maintena, deverá ser equacionada a necessidade de uso concomitante de um inibidor do CYP2D6 ou CYP3A4.

O uso concomitante de indutores do CYP3A4 com Abilify Maintena deverá ser evitado por períodos superiores a 14 dias, pois os níveis sanguíneos de aripiprazol diminuem e poderão situar-se abaixo dos níveis eficazes (ver secção 4.5).

Ajustes posológicos de Abilify Maintena em doentes em tratamento concomitante com inibidores potentes do CYP2D6, inibidores potentes do CYP3A4 e/ou indutores do CYP3A4 por períodos superiores a 14 dias

	Dose ajustada
Doentes que tomam 400 mg de Abilify Maintena	
Inibidores potentes do CYP2D6 ou do CYP3A4	300 mg
Inibidores potentes do CYP2D6 e do CYP3A4	200 mg*
Indutores do CYP3A4	Evitar a utilização
Doentes que tomam 300 mg de Abilify Maintena	
Inibidores potentes do CYP2D6 ou do CYP3A4	200 mg*
Inibidores potentes do CYP2D6 e do CYP3A4	160 mg*
Indutores do CYP3A4	Evitar a utilização

* Doses 200 mg e 160 mg podem ser obtidas através de ajustes do volume de injeção apenas utilizando pó e veículo Abilify Maintena para suspensão injetável de libertação prolongada

População pediátrica

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

Modo de administração

Abilify Maintena destina-se apenas a administração por via intramuscular e não deve ser administrado por via intravenosa ou subcutânea. Deve ser administrado apenas por um profissional de saúde.

A suspensão deve ser injetada lentamente numa única injeção (as doses não devem ser divididas) no músculo glúteo ou deltoide. Deverão ser tomadas medidas de precaução de modo a evitar a injeção inadvertida num vaso sanguíneo.

No folheto informativo são fornecidas instruções completas para utilização e manuseamento (informação destinada aos profissionais de cuidados de saúde).

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

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 desde vários dias até algumas semanas para a melhoria da situação clínica do doente. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante todo este período.

Utilização em doentes que se encontrem num estado agitado agudo ou psicótico grave

Abilify Maintena não deve ser utilizado para gerir estados agitados agudos ou psicóticos graves quando é necessário o controlo imediato dos sintomas.

Risco de suicídio

A ocorrência de comportamento suicida é inerente às doenças psicóticas, tendo, nalguns casos, sido notificada logo após o início ou mudança da terapia antipsicótica, incluindo o tratamento com aripiprazol (ver secção 4.8). O tratamento antipsicótico de doentes de alto risco deve ser acompanhado de supervisão cuidadosa.

Doenças cardiovasculares

O aripiprazol deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular conhecida (historial 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 antihipertensores) ou hipertensão, incluindo acelerada ou maligna. Foram notificados casos de tromboembolismo venoso (TEV) com medicamentos antipsicóticos. Uma vez que os doentes tratados com antipsicóticos apresentam frequentemente fatores de risco adquiridos de TEV, todos os fatores de risco possíveis de TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com aripiprazol e devem ser adotadas medidas preventivas (ver secção 4.8).

Prolongamento do intervalo QT

Em ensaios clínicos de aripiprazol oral, a incidência do prolongamento do intervalo QT foi comparável ao placebo. O aripiprazol deve ser utilizado com precaução em doentes com antecedentes familiares de prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.8).

Discinesia tardia

Nos ensaios clínicos de duração igual ou inferior a um ano, durante o tratamento com aripiprazol, houve casos 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 interrupção da administração (ver secção 4.8). Estes sintomas podem agravar-se temporariamente, ou podem mesmo surgir, após a interrupção do tratamento.

Síndrome maligna dos neurolépticos (SMN)

A SMN é um conjunto de sintomas potencialmente fatal associado a antipsicóticos. Nos ensaios clínicos, foram notificados casos raros de SMN durante o tratamento com aripiprazol. As manifestações clínicas da SMN incluem 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 a elevação da creatinofosfoquinase, mioglobínúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. No entanto, foram notificadas elevações da creatinofosfoquinase e rabdomiólise, não necessariamente associadas a SMN. Se um doente desenvolver sinais e sintomas indicativos de SMN, ou apresentar febre elevada inexplicável sem manifestações clínicas adicionais de SMN, todos os antipsicóticos deverão ser interrompidos, incluindo o aripiprazol (ver secção 4.8).

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 controlados com placebo relativos à administração por via oral de aripiprazol em doentes idosos com psicose associada a doença de Alzheimer (n = 938; idade média: 82,4 anos; intervalo: 56-99 anos), os pacientes tratados com aripiprazol apresentam um risco de morte superior, quando comparados com os que receberam placebo. A taxa de mortalidade nos doentes tratados com aripiprazol oral foi de 3,5 %, em comparação com 1,7 % no placebo. Apesar das causas de morte 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 com aripiprazol oral, foram notificadas reações adversas do foro cerebrovascular (por exemplo, acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório), incluindo casos fatais, em doentes (idade média: 84 anos; intervalo: 78-88 anos). Nestes ensaios, de modo global, 1,3 % dos doentes tratados com aripiprazol registaram 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 dose-resposta significativa 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 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 a obesidade e antecedentes familiares de diabetes. Os doentes tratados com 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 ao aripiprazol, caracterizadas por sintomas alérgicos (ver secção 4.8).

Aumento de peso

O aumento de peso é frequentemente observado em doentes esquizofrénicos devido à utilização de antipsicóticos conhecidos como causadores de aumento de peso, comorbilidades, um estilo de vida pouco saudável, podendo este aumento levar a complicações graves. O aumento de peso foi notificado na pós-comercialização em doentes medicados com aripiprazol oral. Quando observado, é geralmente nos doentes com fatores de risco significativos, tais como antecedentes de diabetes, doenças da tiroide ou adenoma da pituitária. Em ensaios clínicos, o aripiprazol não mostrou induzir aumento de peso clinicamente relevante (ver secção 4.8).

Disfagia

Alterações da motilidade esofágica e aspiração foram associadas ao tratamento com 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 o medicamento foi descontinuado. 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 do medicamento devem ser consideradas (ver secção 4.8).

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).

Sódio

Abilify Maintena contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com Abilify Maintena. A informação que se segue foi obtida em estudos com aripiprazol oral.

O aripiprazol tem potencial para acentuar o efeito de certos medicamentos anti-hipertensores, 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 aripiprazol

Quinidina e outros inibidores potentes do CYP2D6

Num ensaio clínico de aripiprazol oral em indivíduos saudáveis, um inibidor potente do CYP2D6 (quinidina) aumentou a AUC do aripiprazol em 107 %, enquanto a C_{max} não foi alterada. A AUC e a C_{max} do desidroaripiprazol, o metabolito ativo, diminuíram 32 % e 47 %. Pode esperar-se que outros inibidores potentes do CYP2D6, tais como a fluoxetina e a paroxetina, tenham efeitos similares e, consequentemente, devem ser aplicadas reduções similares das doses (ver secção 4.2).

Cetoconazol e outros inibidores potentes do CYP3A4

Num ensaio clínico de aripiprazol oral em indivíduos saudáveis, um inibidor potente do 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 77 % e 43 %, respetivamente. Nos metabolizadores fracos do CYP2D6, a utilização concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 pode resultar em concentrações plasmáticas do aripiprazol mais elevadas, em comparação com as dos metabolizadores extensos do CYP2D6 (ver secção 4.2). Quando se considerar a administração concomitante de cetoconazol ou de outros inibidores potentes do CYP3A4 com aripiprazol, os potenciais benefícios devem compensar os potenciais riscos para o doente. Pode esperar-se que outros inibidores potentes do CYP3A4, tais como o itroconazol e os inibidores da protease do VIH, tenham efeitos similares e, consequentemente devem ser aplicadas reduções similares das doses (ver secção 4.2). Após a interrupção do inibidor do CYP2D6 ou CYP3A4, a dose de aripiprazol deve ser aumentada para o valor anterior ao início da terapêutica concomitante. Quando inibidores fracos do CYP3A4 (por ex. diltiazem) ou do CYP2D6 (por exemplo, escitalopram) são utilizados concomitantemente

com aripiprazol, podem ser esperados pequenos aumentos nas concentrações plasmáticas de aripiprazol.

Carbamazepina e outros indutores do CYP3A4

Após a administração concomitante de carbamazepina, um indutor potente do CYP3A4, e aripiprazol oral em doentes com esquizofrenia ou doenças esquizoafetivas, as médias geométricas da C_{\max} e AUC para o aripiprazol foram 68 % e 73 % inferiores, respetivamente, em comparação com a administração do aripiprazol oral (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 oral em monoterapia. É previsível que a administração concomitante de Abilify Maintena e de outros indutores do CYP3A4 (tais como rifampicina, rifabutina, fenitoína, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina e hipericão) tenha efeitos semelhantes. O uso concomitante de indutores do CYP3A4 com Abilify Maintena deve ser evitado, pois os níveis sanguíneos de aripiprazol diminuem e poderão situar-se abaixo dos níveis eficazes.

Síndrome serotoninérgica

Foram notificados casos de síndrome serotoninérgica em doentes em tratamento com aripiprazol, sendo possível a ocorrência de sinais e sintomas desta condição, especialmente em casos de uso concomitante com outros medicamentos serotoninérgicos, tais como SSRI/SNRI, ou com medicamentos que aumentam reconhecidamente 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 prescritores deverão estar cientes das propriedades de ação prolongada do Abilify Maintena.

Os recém-nascidos expostos a antipsicóticos (incluindo o aripiprazol) durante o terceiro trimestre de gravidez 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 deverão ser monitorizados cuidadosamente (ver secção 4.8).

Amamentação

O aripiprazol é excretado no leite humano. Tem de 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 a medicamentos (RAM) observadas com maior frequência, relatadas em $\geq 5\%$ de doentes em dois ensaios clínicos de longa duração, com dupla ocultação do Abilify Maintena, foram aumento de peso (9,0 %), acatisia (7,9 %), insónia (5,8 %) e dor no local de injeção (5,1 %).

Lista tabelar de reações adversas

As incidências de RAM associadas à terapêutica com aripiprazol encontram-se na tabela em baixo. A tabela baseia-se nas reações adversas notificadas durante os ensaios clínicos e/ou a 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 pós-comercialização não pode ser determinada, uma vez que derivam de relatos espontâneos. Consequentemente, a frequência destas reações adversas é qualificada como "desconhecida".

	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático		Neutropenia Anemia Trombocitopenia Número de neutrófilos diminuído Contagem de glóbulos brancos diminuída	Leucopenia
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade	Reação alérgica (por ex. reação anafilática, angioedema incluindo língua inchada, edema da língua, edema facial, prurido ou urticária)
Doenças endócrinas		Prolactinemia diminuída Hiperprolactinemia	Coma hiperosmolar diabético Cetoacidose diabética
Doenças do metabolismo e da nutrição	Peso aumentado Diabetes mellitus Peso diminuído	Hiperglicemia Hipercolesterolemia Hiperinsulinemia Hiperlipidemia Hipertrigliceridemia Alteração do apetite	Anorexia Hiponatremia
Perturbações do foro psiquiátrico	Agitação Ansiedade Irrequietude Insónia	Ideação suicida Perturbação psicótica Alucinação Delírio Hipersexualidade Reação de pânico Depressão Labilidade emotiva Apatia Disforia Perturbação do sono	Suicídio consumado Tentativa de suicídio Jogo patológico Perturbações do controlo dos impulsos Compulsão alimentar Compras compulsivas Poriomania Nervosismo Agressividade

	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
		Bruxismo Líbido diminuída Humor modificado	
Doenças do sistema nervoso	Afeção extrapiramidal Acatisia Tremor Discinesia Sedação Sonolência Tonturas Cefaleia	Distonia Discinesia tardia Parkinsonismo Perturbação dos movimentos Hiperatividade psicomotora Síndrome da perna inquieta Rigidez em roda dentada Hipertonia Bradicinesia Hipersialorreia Disgeusia Parosmia	Síndrome maligna dos neurolépticos Convulsão tônico-clônica Síndrome serotoninérgica Distúrbio da fala
Afeções oculares		Crise oculógira Visão turva Dor ocular Diplopia	
Cardiopatias		Extrassístoles ventriculares Bradicardia Taquicardia Eletrocardiograma com amplitude da onda T diminuída Eletrocardiograma anormal Eletrocardiograma com inversão da onda T (ECG)	Morte súbita inexplicável Paragem cardíaca Torsades de pointes Arritmias ventriculares Prolongamento do intervalo QT
Vasculopatias		Hipertensão Hipotensão ortostática Tensão arterial aumentada	Síncope Tromboembolia venosa (incluindo embolia pulmonar e trombose venosa profunda)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse Soluços	Espasmo orofaríngeo Laringoespasmo Pneumonia por aspiração
Doenças gastrointestinais	Boca seca	Doença do refluxo gastroesofágico Dispepsia Vômito Diarreia Náuseas Dor abdominal alta Mal-estar abdominal Obstipação Movimento intestinal frequente Hipersecreção salivar	Pancreatite Disfagia
Afeções hepatobiliares		Prova da função hepática anormal	Insuficiência hepática Icterícia

	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
		Enzima hepática aumentada Alaninaminotransferase aumentada Gama-glutamilttransferase aumentada Bilirrubinemia aumentada Aspartataminotransferase aumentada	Hepatite Fosfatase alcalina aumentada
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Alopecia Acne Rosácea Eczema Induração cutânea	Erupção cutânea Reação de fotossensibilidade Hiperidrose
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Rigidez musculoesquelética	Rigidez muscular Espasmos musculares Fasciculação e fibrilação muscular Tensão muscular Mialgia Dores nas extremidades Artralgia Dorsalgia Limitação da mobilidade articular Rigidez da nuca Trismo	Rabdomiólise
Doenças renais e urinárias		Nefrolitíase Glicosúria	Retenção urinária, Incontinência 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	Disfunção erétil	Galactorreia Ginecomastia Hipersensibilidade dolorosa da mama Secura vulvovaginal	Priapismo
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor no local de injeção Induração do local de injeção Fadiga	Pirexia Astenia Perturbação da marcha Mal-estar torácico Reação no local da injeção Eritema no local de injeção Tumefação do local de injeção Mal-estar do local da injeção Prurido no local de injeção Sede Lentidão	Perturbação na regulação da temperatura (por exemplo, hipotermia, pirexia) Dor torácica Edema periférico

	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Exames complementares de diagnóstico	Creatinofosfoquinase no sangue aumentada	Glicemia aumentada Glicemia diminuída Hemoglobina glicosilada aumentada Aumento do perímetro da cintura Colesterolemia diminuída Triglicéridos no sangue diminuídos	Flutuação da glicose no sangue

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações no local de injeção

Durante as fases controladas com dupla ocultação dos dois ensaios de longa duração, observaram-se reações no local de injeção e as que foram observadas foram geralmente de gravidade ligeira a moderada, resolvendo-se com o tempo. A dor no local de injeção (incidência de 5,1 %) tem um tempo mediano de aparecimento no dia 2 após a injeção e uma duração mediana de 4 dias.

Num estudo aberto de comparação da biodisponibilidade do Abilify Maintena administrado no músculo deltoide ou glúteo, as reações no local da injeção foram ligeiramente mais frequentes no músculo deltoide. A maioria foram ligeiras e melhoraram com as injeções posteriores. Quando comparado com estudos onde Abilify Maintena foi injectado no músculo glúteo, a ocorrência repetida de dor no local da injeção foi mais frequente no músculo deltoide.

Leucopenia

Foi relatada neutropenia no programa clínico com Abilify Maintena, tipicamente com início cerca do dia 16 após a primeira injeção e com uma duração mediana de 18 dias.

Sintomas extrapiramidais (SEP)

Nos ensaios realizados em doentes estabilizados com esquizofrenia, o Abilify Maintena foi associado a uma frequência mais elevada de SEP (18,4 %) do que o tratamento com aripiprazol oral (11,7 %). A acatisia foi o sintoma observado com maior frequência (8,2 %), iniciando-se tipicamente cerca do dia 10 após a primeira injeção e com uma duração mediana de 56 dias. Os indivíduos com acatisia receberam tipicamente tratamentos com medicamentos anticolinérgicos, principalmente mesilato de benztropina e triexifenidil. Com menor frequência, substâncias como o propranolol e benzodiazepinas (clonazepam e diazepam) foram administradas para controlar a acatisia. Os eventos de Parkinsonismo foram os seguintes em termos de frequência (6,9 % para Abilify Maintena, 4,15 % para o aripiprazol oral 10-30 mg comprimidos e 3,0 % para o placebo, respetivamente).

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. Embora estes sintomas possam ocorrer com doses reduzidas, ocorrem com maior frequência e com maior gravidade com uma potência elevada e com doses mais elevadas de medicamentos antipsicóticos de primeira geração. Observa-se um risco elevado de distonia aguda em grupos de indivíduos do sexo masculino e de idades mais jovens.

Peso

Durante a fase de dupla ocultação e comparadores ativos do ensaio de longa duração de 38 semanas, a incidência de aumento de peso ≥ 7 % entre o valor basal e a última visita foi de 9,5 % para o Abilify Maintena e de 11,7 % no caso dos comprimidos de aripiprazol oral 10-30 mg. A incidência de perda de peso

$\geq 7\%$ entre o valor basal e a última visita foi de 10,2 % para o Abilify Maintena e de 4,5 % para os comprimidos de aripiprazol oral 10-30 mg. Durante a fase de dupla ocultação e com controlo por placebo do ensaio de longa duração de 52 semanas, a incidência de aumento de peso $\geq 7\%$ entre o valor basal e a última visita foi de 6,4 % para o Abilify Maintena e de 5,2 % no caso do placebo. A incidência de perda de peso $\geq 7\%$ entre o valor basal e a última visita foi de 6,4 % para o Abilify Maintena e de 6,7 % para o placebo. Durante o tratamento com dupla ocultação, a variação média no peso corporal em relação ao valor basal foi de -0,2 kg no caso do Abilify Maintena e de -0,4 kg no caso do placebo ($p = 0,812$).

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).

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 INFARMED I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados quaisquer casos de sobredosagem associada a reações adversas nos estudos clínicos com Abilify Maintena. Deverão ser tomadas medidas de precaução de modo a evitar a injeção inadvertida deste medicamento num vaso sanguíneo. No seguimento de qualquer sobredosagem accidental 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.

Uma simulação de *dose dumping* mostrou que a concentração mediana de aripiprazol prevista atinge um pico de 4500 ng/ml ou aproximadamente 9 vezes o valor máximo do intervalo terapêutico. No caso de *dumping* da dose, as concentrações de aripiprazol previsivelmente descerão de forma rápida para o limite superior da janela terapêutica após aproximadamente 3 dias. Ao 7º dia, as concentrações medianas de aripiprazol diminuem ainda mais para as concentrações que se seguem a uma dose de libertação prolongada IM sem *dumping* da dose. Embora a sobredosagem seja menos provável com medicamentos parentéricos do que com medicamentos orais, a informação de referência relativa à sobredosagem com aripiprazol oral é apresentada em baixo.

Sinais e sintomas

Em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização, a sobredosagem aguda apenas com aripiprazol, accidental ou intencional, foi identificada em doentes adultos com doses estimadas notificadas até 1260 mg (41 vezes a dose diária mais elevada recomendada de aripiprazol), sem casos fatais. Os sinais e sintomas

potencialmente importantes do ponto de vista médico incluíram apatia, 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.

Gestão de 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.

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 é mediada através da combinação de agonismo parcial nos recetores dopaminérgicos D₂ e serotoninérgicos 5-HT_{1A} e de antagonismo nos recetores serotoninérgicos 5-HT_{2A}. O aripiprazol exibiu propriedades antagonistas em modelos animais de hiperatividade dopaminérgica e propriedades agonistas de hipoatividade dopaminérgica. O aripiprazol exibe uma afinidade de ligação elevada aos recetores da dopamina D₂ e D₃, da serotonina 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} e apresenta uma afinidade moderada para os recetores da dopamina D₄, da serotonina 5-HT_{2C} e 5-HT₇, alfa-1 adrenérgicos e da histamina H₁. O aripiprazol também exibiu afinidade de ligação moderada para os locais de recaptção de serotonina e afinidade não apreciável para os recetores muscarínicos colinérgicos. A interação com recetores para além dos subtipos dopaminérgico e serotoninérgico pode explicar alguns dos outros efeitos clínicos do aripiprazol.

Doses de aripiprazol oral de 0,5 a 30 mg, administradas uma vez por dia a indivíduos saudáveis durante 2 semanas, produziram uma redução dependente da dose na ligação do ¹¹C-raclopride, um ligando do recetor D₂/D₃, ao caudado e putamen detetados por tomografia de emissão de positrões.

Eficácia e segurança clínicas

Tratamento de manutenção de esquizofrenia em adultos

A eficácia do Abilify Maintena no tratamento de manutenção de doentes com esquizofrenia foi estabelecida em dois ensaios de longa duração com distribuição aleatória e ocultação dupla.

O ensaio principal teve uma duração de 38 semanas, distribuição aleatória, dupla ocultação e comparadores ativos, tendo sido concebido para estabelecer a eficácia, a segurança e a tolerabilidade deste medicamento quando administrado por meio de injeções mensais, por comparação com a administração de comprimidos de aripiprazol oral 10-30 mg uma vez por dia, como tratamento de manutenção em adultos doentes com esquizofrenia. Este ensaio foi composto por uma fase de rastreio e 3 fases de tratamento: Fase de Conversão, Fase de Estabilização Oral e Fase de Dupla Ocultação com Comparadores Ativos.

Seiscentos e sessenta e dois doentes elegíveis para a Fase de Dupla Ocultação com Comparadores Ativos do estudo de 38 semanas, foram distribuídos aleatoriamente numa proporção de 2:2:1 pelo tratamento com dupla ocultação para um dos 3 grupos de tratamento: 1) Abilify Maintena 2) a dose de estabilização de aripiprazol oral 10-30 mg, ou 3) aripiprazol Injetável de Ação Prolongada 50 mg/25 mg. A dose de 50 mg/25 mg de aripiprazol Injetável de Ação Prolongada foi incluída como uma baixa dosagem de aripiprazol para testar a sensibilidade do ensaio ao desenho de não inferioridade.

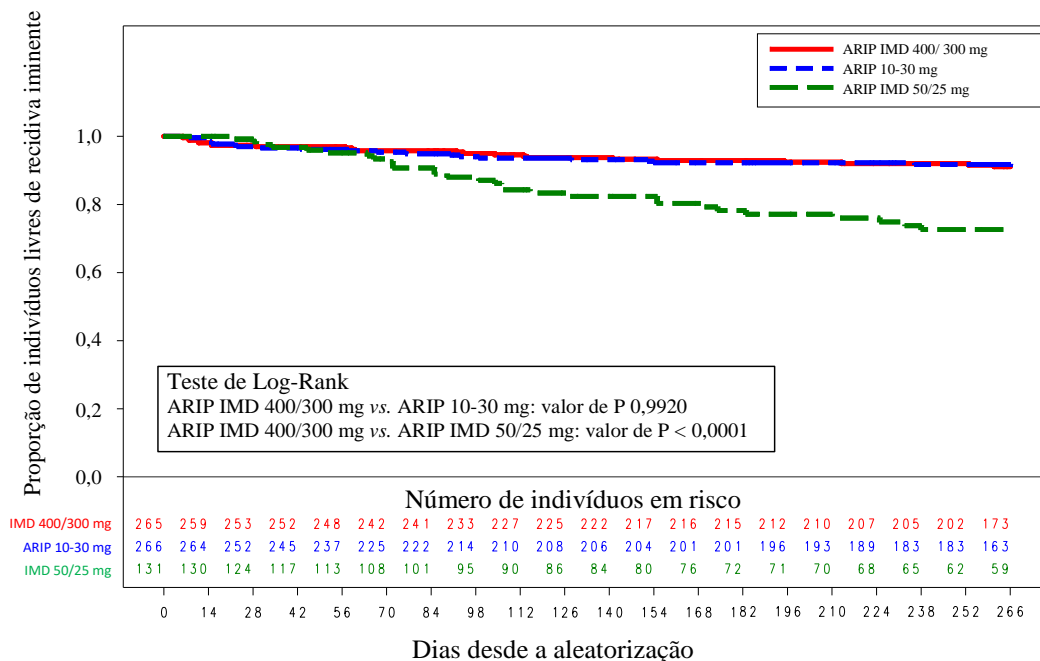
Os resultados da análise do parâmetro de avaliação primária da eficácia, a proporção estimada de doentes que experimentam sinais de recaída iminente no final da Semana 26 da Fase de Dupla Ocultação com Comparadores Ativos, mostraram que o Abilify Maintena 400 mg/300 mg não é inferior aos comprimidos de aripiprazol oral 10-30 mg. A taxa de recaída estimada no final da Semana 26 foi de 7,12 % para o Abilify Maintena e de 7,76 % para os comprimidos de aripiprazol oral 10-30 mg, sendo a diferença de -0,64 %.

O IC de 95 % (-5,26, 3,99) para a diferença da proporção estimada de doentes que experimentam sinais de recaída iminente no final da Semana 26 excluiu a margem de não inferioridade predefinida, de 11,5 %. Deste modo, o Abilify Maintena não é inferior à formulação de comprimidos de aripiprazol oral 10-30 mg.

A proporção estimada de doentes que experimentam sinais de recaída iminente no final da Semana 26 para o Abilify Maintena foi de 7,12 %, que é significativamente menor em termos estatísticos do que para o aripiprazol Injetável de Ação Prolongada 50 mg/25 mg (21,80 %; $p = 0,0006$). Assim, a superioridade do Abilify Maintena sobre o aripiprazol Injetável de Ação Prolongada 50 mg/25 mg ficou estabelecida e a validade do desenho do ensaio foi confirmada.

As curvas de Kaplan-Meier do tempo decorrido desde a distribuição aleatória até ao aparecimento de sinais de recaída iminente durante a fase de 38 semanas de tratamento com dupla ocultação com controlo ativo para Abilify Maintena, aripiprazol oral 10-30 mg e aripiprazol Injetável de Ação Prolongada 50 mg/25 mg, são apresentadas na Figura 1.

Figura 1 Gráfico do limite do produto de Kaplan-Meier para o tempo até à exacerbação de sintomas psicóticos/sinais de recidiva iminente



NOTA: ARIP IMD 400/300 mg = Abilify Maintena; ARIP 10-30 mg = aripiprazol oral; ARIP IMD 50/25 mg = Injetável de ação prolongada

Além disso, a não inferioridade do Abilify Maintena comparada com o aripiprazol oral 10-30 mg é apoiada pelos resultados da análise da pontuação total da Escala de Síndromes Negativa e Positiva (PANSS - *Positive and Negative Syndrome Scale Score*).

Tabela 1 Registo total da PANSS – Variação do valor basal até à Semana 38-LOCF (técnica da última observação/valor registada/o):
Amostra aleatória de eficácia^{a, b}

Registo total da PANSS – Variação do valor basal até à Semana 38-LOCF: Amostra aleatória de eficácia^{a, b}			
	Abilify Maintena 400 mg/300 mg (n = 263)	Aripiprazol oral 10-30 mg/dia (n = 266)	Aripiprazol Injetável de Ação Prolongada 50 mg/25 mg (n = 131)
Valor basal médio (DP)	57,9 (12,94)	56,6 (12,65)	56,1 (12,59)
Variação média (DP)	-1,8 (10,49)	0,7 (11,60)	3,2 (14,45)
Valor de P	NA	0,0272	0,0002

a: Variação negativa no registo indica melhoria.

b: Apenas foram incluídos doentes com valor basal e pelo menos um valor pós-basal. Os valores de P derivaram da comparação da variação entre o valor basal no âmbito da análise do modelo de covariância, com o tratamento como termo e o valor basal como covariável.

O segundo ensaio foi um ensaio de 52 semanas, com distribuição aleatória, interrupção da terapêutica e dupla ocultação, conduzido em adultos doentes Norte-Americanos com um diagnóstico atual de esquizofrenia. Este ensaio foi composto por uma fase de rastreio e 4 fases de tratamento: Conversão, Estabilização Oral, Estabilização do Abilify Maintena e Dupla Ocultação Controlada por Placebo. Os doentes que cumpriram o requisito de estabilização oral na Fase de Estabilização Oral foram designados para receber, com ocultação simples, Abilify Maintena e iniciaram uma Fase de Estabilização do Abilify Maintena durante um mínimo de 12 semanas e um máximo de 36 semanas. Os doentes elegíveis para a Fase de dupla ocultação controlada por placebo foram distribuídos aleatoriamente num rácio de 2:1 pelo tratamento com dupla ocultação com Abilify Maintena ou placebo, respetivamente.

A análise de eficácia final inclui 403 doentes distribuídos aleatoriamente e 80 exacerbações dos sintomas psicóticos/eventos de recidiva iminente. No grupo do placebo, 39,6 % dos doentes progrediram para sinais de recaída iminente, enquanto que no grupo do Abilify Maintena, os sinais de recaída iminente ocorreram em 10 % dos doentes; deste modo, os doentes do grupo do placebo apresentaram um risco de experimentar sinais de recidiva iminente 5,03 vezes superior.

Prolactina

Na fase de dupla ocultação com comparadores ativos do ensaio de 38 semanas, entre a fase basal e a última visita ocorreu uma diminuição média dos níveis prolactina no grupo do Abilify Maintena (–0,33 ng/ml), comparada com um aumento médio no grupo dos comprimidos de aripiprazol oral 10-30 mg (0,79 ng/ml; $p < 0,01$). A incidência de doentes tratados com Abilify Maintena com níveis de prolactina > 1 vez o limite superior do intervalo normal (ULN) em qualquer das avaliações foi de 5,4 %, por comparação com 3,5 % dos doentes tratados com comprimidos de aripiprazol oral 10-30 mg. Os doentes do sexo masculino apresentaram geralmente uma incidência superior à das doentes do sexo feminino em cada grupo de tratamento.

Na fase de dupla ocultação com controlo por placebo do ensaio de 52 semanas, entre a fase basal e a última visita ocorreu uma diminuição média dos níveis de prolactina no grupo do Abilify Maintena (–0,38 ng/ml), por comparação com um aumento médio no grupo do placebo (1,67 ng/ml). As incidências dos doentes tratados com Abilify Maintena com níveis de prolactina > 1 vez o limite superior do intervalo normal (ULN) foram de 1,9 %, por comparação com os 7,1 % dos doentes que receberam placebo.

Tratamento agudo da esquizofrenia em adultos

A eficácia de Abilify Maintena em doentes adultos esquizofrénicos com recidiva aguda foi estabelecida num ensaio aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de curta duração (12 semanas) (n = 339).

O parâmetro de avaliação primário (alteração da pontuação total da escala dos sintomas positivos e negativos [Positive and Negative Syndrome Scale, PANNS] desde a situação basal até à semana 10) demonstrou uma superioridade de Abilify Maintena (n = 167) relativamente ao placebo (n = 172).

À semelhança do que acontece com a pontuação total da escala PANSS, tanto as pontuações positivas como negativas da subescala PANSS demonstraram também uma melhoria (diminuição) relativamente à situação basal ao longo do tempo.

Tabela 2 Registo total da PANSS – Variação do valor basal até à Semana 10: Amostra aleatória de eficácia

Registo total da PANSS – Variação do valor basal até à Semana 10: Amostra aleatória de eficácia^a		
	Abilify Maintena 400 mg/300 mg	Placebo
Situação basal média (DP)	102,4 (11,4) n = 162	103,4 (11,1) n = 167
Alteração média dos mínimos quadrados (EP)	-26,8 (1,6) n = 99	-11,7 (1,6) n = 81
Valor de p	< 0,0001	
Diferença de tratamento^b (IC 95%)	-15,1 (-19,4; -10,8)	

^a Os dados foram analisados usando um modelo misto de medidas repetidas (Mixed Model Repeated Measures, MMRM). A análise incluiu apenas participantes aleatoriamente alocados ao grupo de tratamento, que receberam pelo menos uma injeção e que efetuaram avaliação de eficácia na situação basal e pelo menos uma vez após a situação basal.

^b Diferença (Abilify Maintena menos placebo) da alteração média dos mínimos quadrados relativamente à situação basal.

Abilify Maintena demonstrou igualmente uma melhoria estatisticamente significativa dos sintomas representada pela alteração da pontuação da escala de Impressão Clínica Global (Clinical Global Impression, CGIS) desde a situação basal à semana 10.

O funcionamento pessoal e social foi avaliado utilizando a escala de desempenho pessoal e social (Personal and Social Performance, PSP). A PSP é uma escala validada, classificada pelo médico, que mede o funcionamento pessoal e social em quatro domínios: atividades socialmente úteis (por ex. trabalho e estudo), relacionamentos pessoais e sociais, cuidados pessoais e comportamentos perturbadores e agressivos. Verificou-se uma diferença de tratamento estatisticamente significativa a favor de Abilify Maintena 400 mg/300 mg comparativamente ao placebo à semana 10 (+7,1; p < 0,0001, IC 95 %: 4,1; 10,1 utilizando um modelo ANCOVA (Last Observation Carried Forward, LOCF)).

O perfil de segurança foi consistente com o que é conhecido para Abilify Maintena. No entanto, existiram diferenças relativamente ao que havia sido observado aquando da utilização para manutenção no tratamento da esquizofrenia. Num ensaio aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo de curta duração (12 semanas) com participantes tratados com Abilify Maintena 400 mg/300 mg, os sintomas que apresentaram pelo menos o dobro da incidência do placebo foram o aumento de peso e a acatisia. A incidência de um aumento de peso ≥ 7 % desde a situação basal até à última consulta (semana 12) foi de 21,5 % para Abilify Maintena, em comparação com 8,5 % para o grupo do placebo. A acatisia foi o sintoma extrapiramidal (Extrapyramidal Symptom, EPS) mais frequentemente observado (Abilify Maintena 11,4 % e grupo do placebo 3,5 %).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos protelou a obrigação de apresentação de resultados de estudos com Abilify Maintena em todos os subconjuntos da população pediátrica em esquizofrenia (ver secção 4.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção do aripiprazol na circulação sistémica é lenta e prolongada após a administração de Abilify Maintena, devido à fraca solubilidade das partículas do aripiprazol. A semi-vida média de absorção do

Abilify Maintena é de 28 dias. A absorção do aripiprazol da formulação do Libertação prolongada IM foi completa relativamente à formulação IM padrão (libertação imediata). Os valores da C_{max} da dose ajustada relativos à formulação de libertação prolongada foram aproximadamente de 5 % da C_{max} relativa à formulação IM padrão. Após uma administração de dose única do Abilify Maintena no músculo deltoide ou glúteo a extensão da absorção (AUC) foi semelhante para ambos os locais da injeção, mas a taxa de absorção (C_{max}) foi superior a seguir à administração no músculo deltoide. Após uma administração intramuscular múltipla, as concentrações plasmáticas de aripiprazol sobem gradualmente até uma concentração plasmática máxima num t_{max} mediano de 7 dias para o músculo glúteo e de 4 dias para o músculo deltoide. As concentrações em estado de equilíbrio para o doente normal foram atingidas com a quarta dose em ambos os locais de administração. Aumentos proporcionais inferiores à dose nas concentrações de aripiprazol e dehidro-aripiprazol concentrações e nos parâmetros da AUC são observados após as injeções mensais de 300 a 400 mg de Abilify Maintena.

Distribuição

Com base nos resultados dos ensaios com administração de aripiprazol por via oral, o aripiprazol foi amplamente distribuído pelo organismo, com um volume de distribuição aparente de 4,9 l/kg, indicando uma 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 pelo CYP3A4. O aripiprazol é a fração de medicamento predominante na circulação sistémica. Após a administração de doses múltiplas de Abilify Maintena, o dehidro-aripiprazol, o metabolito ativo, representa cerca de 29,1-32,5 % da AUC do aripiprazol no plasma.

Eliminação

Após a administração de doses múltiplas de 400 mg ou 300 mg de Abilify Maintena, a semivida de eliminação terminal média de aripiprazol é, respetivamente, de 46,5 e 29,9 dias, presumivelmente devido à farmacocinética limitada pela taxa de absorção. 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

Metabolizadores fracos do CYP2D6

Com base na avaliação farmacocinética da população do Abilify Maintena, a depuração corporal total do aripiprazol foi de 3,71 l/h nos metabolizadores extensos do CYP2D6 e aproximadamente 1,88 l/h (aproximadamente 50 % inferior) nos metabolizadores fracos do CYP2D6 (para a recomendação da dose, ver secção 4.2).

Idosos

Após a administração de aripiprazol por via oral, não existem quaisquer diferenças na farmacocinética do aripiprazol entre idosos saudáveis e indivíduos adultos mais jovens. De modo similar, não houve qualquer efeito da idade detetável numa análise farmacocinética da população de Abilify Maintena em doentes com esquizofrenia.

Sexo

Após a administração de aripiprazol por via oral, não existem quaisquer diferenças na farmacocinética do aripiprazol entre indivíduos saudáveis de ambos os sexos. De modo similar, não ocorreu qualquer efeito clinicamente relevante do género numa análise farmacocinética da população de Abilify Maintena nos

ensaios clínicos realizados em doentes com esquizofrenia.

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

Num estudo de dose única com administração de aripiprazol por via oral, as características farmacocinéticas do aripiprazol e do dehidro-aripiprazol revelaram-se similares em doentes com doença renal grave, quando comparadas com as de indivíduos jovens saudáveis.

Compromisso hepático

Um estudo de dose única com administração de aripiprazol por via oral em indivíduos com cirrose hepática de grau variável (Classe Child-Pugh A, B e C) não revelou um efeito significativo do compromisso hepático 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

O perfil toxicológico do aripiprazol administrado a animais experimentais por injeção intramuscular é geralmente similar ao observado após a administração por via oral a níveis plasmáticos comparáveis. Com a injeção intramuscular, contudo, foi observada uma resposta inflamatória no local de injeção, que consistiu em inflamação granulomatosa, foci (fármaco depositado), infiltrados celulares, edema (tumefação) e, em macacos, fibrose. Estes efeitos resolveram-se gradualmente com a interrupção da administração.

Os dados não clínicos de segurança do aripiprazol administrado por via oral não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade na reprodução e desenvolvimento.

Aripiprazol oral

No caso do aripiprazol oral, os efeitos toxicologicamente significativos 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 dependente da dose em ratos após 104 semanas de administração por via oral de 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 a aproximadamente 10 vezes a AUC do estado de equilíbrio média na dose humana máxima recomendada. A maior exposição não oncogénica nos ratos fêmea foi de aproximadamente 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 ou aproximadamente 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 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 teratogênicos, 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

Pó

Carmelose sódica,
Manitol,
Monodrato de di-hidrogenofosfato de sódio,
Hidróxido de sódio

Solvente

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Abilify Maintena pó e veículo para suspensão injetável de liberação prolongada

A suspensão deve ser injetada imediatamente após a reconstituição, mas pode ser conservada a uma temperatura inferior a 25 °C até 4 horas no frasco para injetáveis.

Abilify Maintena pó e veículo para suspensão injetável de liberação prolongada em seringa pré-cheia

A suspensão deve ser injetada imediatamente após a reconstituição mas pode ser conservada a uma temperatura inferior a 25 °C até 2 horas na seringa.

Após a reconstituição:

Abilify Maintena 300 mg pó e veículo para suspensão injetável de liberação prolongada

Abilify Maintena 400 mg pó e veículo para suspensão injetável de liberação prolongada

A estabilidade química e física da utilização foi demonstrada durante 4 horas a uma temperatura de 25 °C. De um ponto de vista microbiológico, exceto se o método de abertura/reconstituição impedir o risco de contaminação microbiana, o produto deve ser usado imediatamente. Se não for usado imediatamente, os tempos e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador. Não conservar a suspensão reconstituída na seringa.

Abilify Maintena 300 mg pó e veículo para suspensão injetável de liberação prolongada em seringa pré-cheia

Abilify Maintena 400 mg pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada em seringa pré-cheia

Se a injeção não for administrada imediatamente após a reconstituição, a seringa pode ser mantida a uma temperatura inferior a 25 °C até 2 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não congelar

Abilify Maintena 300 mg pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada em seringa pré-cheia

Abilify Maintena 400 mg pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada em seringa pré-cheia

Manter a seringa pré-cheia na embalagem exterior a fim de proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Abilify Maintena 300 mg pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada

Abilify Maintena 400 mg pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada

Frasco

Frasco para injetáveis Tipo I com rolha de borracha laminada e selo "flip-off" de alumínio.

Solvente

Frasco para injetáveis de 2 ml Tipo I com rolha de borracha laminada e selo "flip-off" de alumínio.

Embalagem individual

Cada embalagem individual contém um frasco para injetáveis de pó, frasco para injetáveis de solvente de 2 ml, uma seringa Luer Lock de 3 ml com agulha de segurança hipodérmica de 38 mm de calibre 21 pré-montada, com dispositivo de proteção da agulha, uma seringa descartável de 3 ml com ponta de Luer Lock, um adaptador de frasco e três agulhas de segurança hipodérmica: uma de 25 mm de calibre 23, uma de 38 mm de calibre 22 e uma de 51 mm de calibre 21.

Multipack

Pacote de 3 embalagens individuais.

Abilify Maintena 300 mg pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada em seringa pré-cheia

Abilify Maintena 400 mg pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada em seringa pré-cheia

Seringa pré-cheia em vidro transparente (vidro tipo I) com rolhas de clorobutilo cinzentas (rolha anterior, média e terminal), conjunto frontal em polipropileno, pega digital em polipropileno, tubo do êmbolo e sobrecápsula em silicone. A câmara frontal entre a rolha anterior e a rolha intermédia contém o pó e a câmara posterior entre a rolha intermédia e a rolha terminal, o solvente.

Embalagem individual

Cada embalagem individual contém uma seringa pré-cheia e três agulhas de segurança hipodérmica: uma de 25 mm de calibre 23, uma de 38 mm de calibre 22 e uma de 51 mm de calibre 21.

Multipack

Pacote de 3 embalagens individuais.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Abilify Maintena 300 mg pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada

Abilify Maintena 400 mg pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada

Agitar o frasco para injetáveis vigorosamente durante pelo menos 30 segundos até a suspensão apresentar uma aparência uniforme. Se a injeção não for realizada imediatamente após a reconstituição, agitar vigorosamente durante pelo menos 60 segundos para retomar a suspensão antes da injeção.

Abilify Maintena 300 mg pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada em seringa pré-cheia

Abilify Maintena 400 mg pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada em seringa pré-cheia

Agitar vigorosamente a seringa, na vertical, durante 20 segundos, até que o medicamento esteja uniformemente branco-leite e utilizar imediatamente. Se a injeção não for administrada imediatamente após a reconstituição, a seringa pode ser mantida a uma temperatura inferior a 25 °C até 2 horas. Se a seringa for deixada em repouso por mais de 15 minutos, agitar vigorosamente durante pelo menos 20 segundos para voltar a suspender antes da injeção.

Administração no músculo glúteo

A agulha recomendada para administração nos glúteos é uma agulha de segurança hipodérmica de 38 mm, calibre 22. Em doentes obesos (índice de massa corporal > 28 kg/m²), deverá ser utilizada uma agulha de segurança hipodérmica de 51 mm, calibre 21. As injeções no glúteo deve ser alternadas entre os dois músculos glúteos.

Administração do músculo deltoide

A agulha recomendada para administração no músculo deltoide é uma agulha de segurança hipodérmica de 25 mm, calibre 23. Para doentes obesos, deve ser utilizada uma agulha de segurança hipodérmica de calibre 22 de 38 mm. As injeções no deltoide deve ser alternadas entre os dois músculos deltoides.

Os frascos para injetáveis de pó e do solvente e a seringa pré-cheia são apenas para uso único.

Descartar apropriadamente o frasco, o adaptador, a seringa, as agulhas, suspensão não utilizada e água para injetáveis.

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

No folheto informativo são fornecidas instruções completas para utilização e manuseamento (informação destinada aos profissionais de cuidados de saúde).

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

Abilify Maintena 300 mg pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada

EU/1/13/882/001
EU/1/13/882/003

Abilify Maintena 400 mg pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada

EU/1/13/882/002
EU/1/13/882/004

Abilify Maintena 300 mg pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada em seringa pré-cheia

EU/1/13/882/005
EU/1/13/882/007

Abilify Maintena 400 mg pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada em seringa pré-cheia

EU/1/13/882/006
EU/1/13/882/008

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

Data da primeira autorização: 15 de novembro de 2013
Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

04/2019

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