

1. NOME DO MEDICAMENTO

ABILIFY 1 mg/ml solução oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém 1 mg de aripiprazol.

Excipientes com efeito conhecido: 200 mg de frutose por ml

400 mg de sacarose por ml

1,8 mg de para-hidroxibenzoato de metilo (E218) por ml

0,2 mg de para-hidroxibenzoato de propilo (E216) por ml

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral

Líquido transparente, incolor ou ligeiramente amarelado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

Esquizofrenia: a dose inicial recomendada para o ABILIFY é de 10 ou 15 mg/dia (i.e. 10 ou 15 ml de solução/dia) com uma dose de manutenção de 15 mg/dia, administrada uma vez por dia, independentemente das refeições. Na embalagem estão incluídos um copo medida calibrado e um conta-gotas calibrado de 2 ml.

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

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

dose maior. A dose diária máxima não deverá exceder 30 mg (i.e. 30 ml de solução/dia).

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

População pediátrica

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

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

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

Episódios maníacos na perturbação bipolar I em adolescentes com idade igual ou superior a 13 anos: a dose recomendada para o ABILIFY é de 10 mg/dia administrada num esquema de uma vez por dia, independentemente das refeições. O tratamento deve ser iniciado com 2 mg (utilizando a solução oral de ABILIFY de 1 mg/ml) durante 2 dias, sendo depois titulada para 5 mg durante 2 dias adicionais para atingir a dose diária recomendada de 10 mg.

A duração do tratamento deve ser a mínima necessária para controlar os sintomas e não pode exceder as 12 semanas. Não foi demonstrada eficácia aumentada com doses superiores a uma dose diária de 10 mg e uma dose diária de 30 mg está associada a uma incidência significativamente mais elevada de efeitos indesejáveis, incluindo acontecimentos relacionados com sintomas extrapiramidais, sonolência, fadiga e aumento de peso (ver secção 4.8). Doses superiores a 10 mg/dia devem, portanto, ser utilizadas apenas em casos excecionais e com cuidadosa monitorização clínica (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1).

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

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

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

Doentes com 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).

Doentes com compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico para doentes com compromisso renal.

Pessoas idosas

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

Sexo

Não é necessário ajuste posológico para os doentes do sexo feminino em comparação com os doentes do sexo masculino (ver secções 4.4 e 5.2).

Tabagismo

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

Ajustes posológicos devido a interações

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

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

Modo de administração

A solução oral de ABILIFY destina-se à via oral.

ABILIFY solução oral pode ser utilizado em alternativa aos comprimidos de ABILIFY para os doentes que têm dificuldade em deglutir ABILIFY comprimidos (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Risco de suicídio

A ocorrência de comportamento suicida é inerente às doenças psicóticas e perturbações do comportamento e em alguns casos foi notificada logo após o início, ou mudança, da terapia antipsicótica, incluindo o tratamento com aripiprazol (ver secção 4.8). A terapia antipsicótica dos doentes de risco elevado deve ser acompanhada de supervisão cuidadosa. Os resultados de um estudo epidemiológico sugerem que não houve aumento de risco de suicídio com o aripiprazol em comparação com outros antipsicóticos nos doentes adultos com esquizofrenia ou perturbação bipolar. Os dados pediátricos são insuficientes para avaliar este risco em doentes mais jovens (menos de 18 anos de idade), mas existe evidência de que o risco de suicídio persiste para além das primeiras 4 semanas de tratamento com antipsicóticos atípicos, incluindo o aripiprazol.

Afeções cardiovasculares

O aripiprazol deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular conhecida

(história de enfarte do miocárdio ou doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca ou perturbação da condução), doença cerebrovascular, situações que predispõem os doentes para hipotensão (desidratação, hipovolemia e tratamento com medicamentos anti-hipertensores) ou hipertensão, incluindo acelerada ou maligna.

Foram notificados casos de tromboembolismo venoso (TEV) com fármacos antipsicóticos. Uma vez que os doentes tratados com antipsicóticos apresentam, frequentemente, fatores de risco adquiridos para o TEV, todos os fatores de risco possíveis para o TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com ABILIFY e devem ser adotadas medidas preventivas.

Perturbações da condução

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

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 ABILIFY, deve ser considerada a redução da dose ou a sua interrupção. 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 ABILIFY, deve ser considerada uma redução da dose e efetuada uma cuidadosa monitorização clínica.

Síndrome neuroléptica maligno (SNM)

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

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.

Doentes idosos com psicose relacionada com demência

Aumento da mortalidade

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

(por ex. falência cardíaca, morte súbita) ou infecciosa (por ex. pneumonia).

Reações adversas cerebrovasculares

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

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

Hiperglicemia e diabetes mellitus

Em doentes tratados com medicamentos antipsicóticos atípicos, incluindo ABILIFY, 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 ABILIFY e com outros medicamentos antipsicóticos atípicos que permitam comparações diretas. Os doentes tratados com quaisquer medicamentos antipsicóticos, incluindo ABILIFY, 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.

Hipersensibilidade

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

Aumento de peso

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

Disfagia

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

Jogo patológico

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

Intolerância

A solução oral contém frutose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

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

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

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 ABILIFY e outros estimulantes são muito limitados. Assim sendo, deve ter-se precaução especial quando estes fármacos são coadministrados.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

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

Potencial de outros medicamentos para afetar ABILIFY

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

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

Quinidina e outros inibidores da CYP2D6

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

Cetoconazol e outros inibidores da CYP3A4

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

outros inibidores potentes da CYP3A4, tais como o itraconazol e os inibidores da protease do VIH tenham efeitos similares e, consequentemente, devem ser aplicadas reduções similares das doses.

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

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

Carbamazepina e outros indutores da CYP3A4

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

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

Valproato e lítio

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

Síndrome serotoninérgica

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

Potencial de ABILIFY para afetar outros medicamentos

Em estudos clínicos, doses de 10-30 mg/dia de aripiprazol não tiveram efeito significativo no metabolismo de substratos das CYP2D6 (razão dextrometorfano/3-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. Consequentemente, não é provável que o aripiprazol cause interações medicamentosas clinicamente importantes mediadas por estas enzimas.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

riscos potenciais para o feto.

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

Amamentação

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

Lista tabular de reações adversas

As reações adversas que se seguem ocorreram com maior frequência ($\geq 1/100$) do que o placebo, ou foram identificados como reações adversas possivelmente com significado clínico (*).
A frequência listada abaixo é definida utilizando a seguinte convenção: frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Perturbações do foro psiquiátrico <i>Frequentes:</i> agitação psicomotora, insónia, ansiedade <i>Pouco frequentes:</i> depressão*, hipersexualidade
Doenças do sistema nervoso <i>Frequentes:</i> perturbações extrapiramidais, acatisia, tremor, tonturas, sonolência, sedação, cefaleias
Afeções oculares <i>Frequentes:</i> visão turva <i>Pouco frequentes:</i> diplopia
Cardiopatias <i>Pouco frequentes:</i> taquicardia*
Vasculopatias <i>Pouco frequentes:</i> hipotensão ortostática*
Doenças gastrointestinais <i>Frequentes:</i> dispepsia, vômitos, náuseas, obstipação, hipersecreção salivar
Perturbações gerais e alterações no local de administração <i>Frequentes:</i> fadiga

Descrição das reações adversas selecionadas

Sintomas extrapiramidais (EPS)

Esquizofrenia - num ensaio controlado de longa duração, de 52 semanas, os doentes tratados com

aripiprazol apresentaram uma menor incidência geral (25,8 %) de EPS, incluindo parkinsonismo, acatisia, distonia e discinesia, em comparação com os tratados com haloperidol (57,3 %). Num ensaio controlado por placebo de longa duração, de 26 semanas, a incidência de EPS foi de 19 % para os doentes tratados com aripiprazol e de 13,1 % para os doentes tratados com placebo. Num outro ensaio controlado de longa duração, de 26 semanas, a incidência de EPS foi de 14,8 % para os doentes tratados com aripiprazol e de 15,1 % para os doentes tratados com olanzapina. *Episódios maníacos na perturbação bipolar I* - num ensaio controlado de 12 semanas, a incidência de EPS foi de 23,5 % para os doentes tratados com aripiprazol e de 53,3 % para os doentes tratados com haloperidol. Noutro ensaio de 12 semanas, a incidência de EPS foi de 26,6 % para os doentes tratados com aripiprazol e de 17,6 % para os doentes tratados com lítio. Na fase de manutenção de um ensaio controlado por placebo de longa duração de 26 semanas, a incidência de EPS foi de 18,2 % para os doentes tratados com aripiprazol e de 15,7 % para os doentes tratados com placebo.

Acatisia

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

Distonia

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

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.

Outros dados

Reações adversas que se sabe estarem associadas à terapêutica antipsicótica e também notificadas durante o tratamento com o aripiprazol incluem síndrome neuroléptico maligno, discinesia tardia, convulsões, reações adversas cerebrovasculares e aumento da mortalidade em doentes idosos com demência, hiperglicemia e diabetes mellitus (ver secção 4.4).

População pediátrica

Esquizofrenia em adolescentes com idade igual ou superior a 15 anos

Num ensaio clínico de curta duração controlado por placebo envolvendo 302 adolescentes (13-17 anos de idade) com esquizofrenia, a frequência e o tipo de efeitos indesejáveis foram semelhantes aos observados em adultos, exceto para as seguintes reações que foram notificadas com maior frequência em adolescentes a receber aripiprazol do que em adultos a receber aripiprazol (e com maior frequência do que com o placebo):

Sonolência/sedação e afeção extrapiramidal foram notificados muito frequentemente ($\geq 1/10$), e boca seca, apetite aumentado e hipotensão ortostática foram notificados frequentemente ($\geq 1/100$, $< 1/10$). O perfil de segurança na extensão do ensaio de 26 semanas sem ocultação foi semelhante ao observado no ensaio de curta duração controlado por placebo.

No grupo de população de adolescentes com esquizofrenia (13-17 anos de idade) com exposição até 2 anos, a incidência de níveis séricos de prolactina baixos nos indivíduos do sexo feminino (< 3 ng/ml) e nos indivíduos do sexo masculino (< 2 ng/ml) foi de 29,5 % e 48,3 %, respetivamente. No grupo de população de adolescentes com esquizofrenia (13-17 anos de idade) com exposição ao aripiprazol de 5 a 30 mg até 72 meses, a incidência de níveis séricos de prolactina baixos nos indivíduos do sexo

feminino (< 3 ng/ml) e nos indivíduos do sexo masculino (< 2 ng/ml) foi de 25,6 % e 45,0 %, respetivamente.

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

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

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

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

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

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

Pós-comercialização

As reações adversas descritas de seguida foram notificadas durante a vigilância do pós-comercialização. A frequência destas reações é considerada desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sangue e do sistema linfático:	leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário:	reação alérgica (por ex. reação anafilática, angioedema incluindo língua inchada, edema da língua, edema facial, prurido ou urticária)
Doenças endócrinas:	hiperglicemia, diabetes mellitus, cetoacidose diabética, coma hiperosmolar diabético
Doenças do metabolismo e da nutrição:	aumento de peso, peso diminuído, anorexia, hiponatrenia
Perturbações do foro psiquiátrico:	agitação, nervosismo, jogo patológico; tentativa de suicídio, ideação suicida e suicídio consumado (ver secção 4.4)
Doenças do sistema nervoso:	anomalia da fala, Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), convulsão de grande mal, síndrome serotoninérgica
Cardiopatias:	intervalo QT prolongado, arritmias ventriculares, morte súbita inexplicável, paragem cardíaca, <i>torsade de pointes</i> , bradicardia
Vasculopatias:	síncope, hipertensão, tromboembolismo venoso (incluindo embolia pulmonar e trombose venosa profunda)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:	espasmo orofaríngeo, laringospasmo, pneumonia por aspiração

Doenças gastrointestinais:	pancreatite, disfagia, desconforto abdominal, desconforto do estômago, diarreia
Afeções hepatobiliares:	insuficiência hepática, icterícia, hepatite, aumento da alanina aminotransferase (ALT), aumento da aspartato aminotransferase (AST), aumento da gama-glutamilttransferase (GGT), aumento da fosfatase alcalina
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:	erupção cutânea, reação de fotossensibilidade, alopecia, hiperhidrose
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:	perturbação na regulação da temperatura (por ex. hipotermia, pirexia), dor torácica, edema periférico
Exames complementares de diagnóstico:	aumento da creatinafosfoquinase, hiperglicemia, flutuação da glicose no sangue, hemoglobina glicosilada aumentada

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

Em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização, a sobredosagem aguda apenas com aripiprazol, acidental ou intencional, foi identificada em doentes adultos com doses estimadas notificadas até 1.260 mg, sem casos fatais. Os sinais e sintomas potencialmente importantes do ponto de vista médico 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: 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 5HT1a e antagonismo nos recetores serotoninérgicos 5HT2a. O aripiprazol exibiu propriedades antagonistas em modelos animais de hiperatividade dopaminérgica e propriedades agonistas em modelos animais de hipoactividade dopaminérgica. O aripiprazol exibiu *in vitro* grande afinidade de ligação para os recetores dopaminérgicos D2 e D3 e serotoninérgicos 5HT1a e 5HT2a e afinidade moderada para os recetores dopaminérgicos D4, serotoninérgicos 5HT2c e 5HT7, 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 a 30 mg administradas uma vez ao dia a indivíduos saudáveis durante 2 semanas, produziram uma redução dose-dependente na ligação de ^{11}C -raclopride, um ligando específico dos recetores D2/D3 aos caudados e putamen detetados por tomografia de emissão de positrões.

Eficácia e segurança clínicas

Esquizofrenia

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

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

Num ensaio de 26 semanas, controlado com placebo em adultos com esquizofrenia crónica estabilizada, o aripiprazol teve uma redução significativamente maior na taxa de recaída, 34 % no grupo do aripiprazol e 57 % no placebo.

Aumento de peso - em ensaios clínicos o aripiprazol não mostrou induzir aumento de peso

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

Parâmetros lipídicos - numa análise de grupo dos parâmetros lipídicos de ensaios clínicos controlados por placebo em adultos, o aripiprazol não mostrou induzir alterações nos níveis de colesterol total, triglicéridos, HDL e LDL clinicamente relevantes.

-Colesterol total: a incidência de alterações nos níveis de normal (< 5,18 mmol/l) para elevado ($\geq 6,22$ mmol/l) foi 2,5 % para o aripiprazol e 2,8 % para o placebo e a mediana da alteração do valor de base foi -0,15 mmol/l (IC de 95 %: -0,182, -0,115) para o aripiprazol e -0,11 mmol/l (IC de 95 %: -0,148, -0,066) para o placebo.

-Triglicéridos em jejum: a incidência de alterações nos níveis de normal (< 1,69 mmol/l) para elevado ($\geq 2,26$ mmol/l) foi 7,4 % para o aripiprazol e 7,0 % para o placebo e a mediana da alteração do valor de base foi -0,11 mmol/l (IC de 95 %: -0,182, -0,046) para o aripiprazol e -0,07 mmol/l (IC de 95 %: -0,148, 0,007) para o placebo.

-HDL: a incidência de alterações nos níveis de normal ($\geq 1,04$ mmol/l) para baixo (< 1,04 mmol/l) foi 11,4 % para o aripiprazol e 12,5 % para o placebo e a mediana da alteração do valor de base foi -0,03 mmol/l (IC de 95 %: -0,046, -0,017) para o aripiprazol e -0,04 mmol/l (IC de 95 %: -0,056, -0,022) para o placebo.

-LDL em jejum: a incidência de alterações nos níveis de normal (< 2,59 mmol/l) para elevado ($\geq 4,14$ mmol/l) foi 0,6 % para o aripiprazol e 0,7 % para o placebo e mediana da alteração do valor de base foi -0,09 mmol/l (IC de 95 %: -0,139, -0,047) para o aripiprazol e -0,06 mmol/l (IC de 95 %: -0,116, -0,012) para o placebo.

Episódios maníacos na perturbação bipolar I

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

Num ensaio em monoterapia de 3 semanas controlado com placebo com dose fixa, envolvendo doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de perturbação bipolar I, o aripiprazol falhou na demonstração de eficácia superior ao placebo.

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

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

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

Num ensaio de 52 semanas, controlado com placebo, em doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de perturbação bipolar I em curso, que atingiram remissão sustentada (pontuações totais de Y-MRS e MADRRS ≤ 12) com aripiprazol (10 mg/dia a 30 mg/dia) como terapêutica adjuvante ao lítio ou ao valproato durante 12 semanas consecutivas, a terapêutica adjuvante com aripiprazol demonstrou superioridade sobre o placebo com uma diminuição de risco de 46 % (taxa de risco de 0,54) na prevenção da recorrência bipolar e uma diminuição de risco de 65 % (taxa de risco de 0,35) na prevenção da recorrência para a mania sobre a terapêutica adjuvante com placebo, mas falhou na demonstração da superioridade sobre o placebo na prevenção da recorrência para a depressão. A terapêutica adjuvante com aripiprazol demonstrou superioridade sobre o placebo na medição secundária de resultados, CGI-BP, pontuação de Severidade de Doença (mania).

Neste ensaio, para determinar a ausência parcial de resposta, os doentes foram atribuídos pelos investigadores para lítio ou valproato em monoterapia sem ocultação. Os doentes foram estabilizados durante pelo menos 12 semanas consecutivas com aripiprazol em associação com o mesmo estabilizador do humor.

Os doentes estabilizados foram então aleatorizados para continuar a terapêutica com o mesmo estabilizador do humor, em associação com aripiprazol ou placebo, em dupla ocultação. Na fase de aleatorização foram avaliados quatro subgrupos de estabilizadores do humor: aripiprazol + lítio, aripiprazol + valproato, placebo + lítio e placebo + valproato.

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

População pediátrica

Esquizofrenia em adolescentes

Num ensaio de 6 semanas controlado por placebo envolvendo 302 doentes adolescentes com esquizofrenia (13-17 anos de idade), apresentando sintomas positivos ou negativos, o aripiprazol foi associado a melhorias estatisticamente superiores e significativas dos sintomas psicóticos em comparação com o placebo.

Numa subanálise dos doentes adolescentes com idades entre 15 e 17 anos, representando 74 % da população total participante, a manutenção do efeito foi observado durante a extensão do ensaio de 26 semanas sem ocultação.

Episódios maníacos na perturbação bipolar I em crianças e adolescentes

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

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

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

Comorbilidades psiquiátricas	Semana 4	Semana 12	PHDA	Semana 4	Semana 12
ABILIFY 10 mg (n = 48)	14,9	15,1	ABILIFY 10 mg (n = 44)	15,2	15,6

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

^a n = 51 à Semana 4

^b n = 46 à Semana 4

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

Irritabilidade associada a perturbação autística em doentes pediátricos (ver secção 4.2)

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

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

Tiques associados à Síndrome de Tourette em doentes pediátricos (consultar a secção 4.2)

A eficácia do aripiprazol foi estudada em doentes pediátricos com Síndrome de *Tourette* (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) num estudo aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo, de 8 semanas, utilizando um modelo de grupos de tratamento com base no peso, com dose fixa no intervalo

de dose de 5 mg/dia a 20 mg/dia e uma dose inicial de 2 mg. Os doentes tinham entre 7 e 17 anos de idade e apresentaram um valor inicial médio de 30 na pontuação total de tiques (TTS) da *Yale Global Tic Severity Scale* (YGTSS). O aripiprazol apresentou uma melhoria na alteração da TTS-YGTSS, do valor inicial para a semana 8, de 13,35 para o grupo de dose baixa (5 mg ou 10 mg) e de 16,94 para o grupo de dose elevada (10 mg ou 20 mg), em comparação com uma melhoria de 7,09 no grupo de placebo.

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

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

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

Distribuição

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

Biotransformação

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

Eliminação

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

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

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

Solução oral

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

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

População pediátrica

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

Pessoas idosas

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.

Tabagismo e Raça

A avaliação da farmacocinética populacional não revelou evidência de diferenças clinicamente significativas relacionadas com a raça nem de efeitos do tabagismo na farmacocinética do aripiprazol.

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

adenomas/carcinomas adrenocorticais combinados no rato fêmea com 60 mg/kg/dia (10 vezes a AUC do estado de equilíbrio média na dose humana máxima recomendada). A maior exposição não tumorigênica nos ratos fêmea foi de 7 vezes a exposição humana na dose recomendada.

Um resultado adicional foi a colelitíase como consequência da precipitação de conjugados sulfato de metabolitos hidroxilados do aripiprazol na bÍlis de macacos após administração oral repetida com 25 a 125 mg/kg/dia (1 a 3 vezes a AUC do estado de equilíbrio média na dose clínica máxima recomendada ou 16 a 81 vezes a dose humana máxima recomendada com base em mg/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

Edetato dissódico

Frutose

Glicerina

Ácido láctico

Para-hidroxibenzoato de metilo (E218)

Propilenoglicol

Para-hidroxibenzoato de propilo (E216)

Hidróxido de sódio

Sacarose

Água purificada

Aroma natural de creme de laranja com outros aromas naturais

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após abertura inicial: 6 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de PET com fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças contendo 50, 150 ou

480 ml por frasco.

Cada embalagem contém 1 frasco, um copo medida calibrado de polipropileno e um conta-gotas calibrado de polipropileno polietileno de baixa densidade.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/04/276/033-035

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

04/2015

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