



## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Jaba 15 mg comprimidos

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 15 mg de aripiprazol.

Excipiente com efeito conhecido:

Lactose mono-hidratada - 97,47 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Os comprimidos são redondos, convexo e amarelos.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

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

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

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

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

População pediátrica

Esquizofrenia em adolescentes de idade igual ou superior a 15 anos: a dose recomendada para o Aripiprazol Jaba 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 aripiprazol 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).



Aripiprazol Jaba 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.

Aripiprazol Jaba 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).

Irritabilidade associada a perturbação autística: a segurança e eficácia de Aripiprazol Jaba 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 Aripiprazol Jaba 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 Aripiprazol Jaba no tratamento da esquizofrenia e outra indicação não foi estabelecida nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Devido à maior suscetibilidade desta população, deve ser considerada uma dose inicial inferior, quando justificada por fatores clínicos (ver secção 4.4).

#### Sexo

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

#### Tabagismo

De acordo com a via metabólica do 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

Os comprimidos de Aripiprazol Jaba destinam-se à via oral.

## 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 outra indicação.

Os dados pediátricos são insuficientes para avaliar este risco em doentes mais jovens (menos de 18 anos de idade), mas existe evidência de que o risco de suicídio persiste para além das primeiras 4 semanas de tratamento com antipsicóticos atípicos, incluindo o aripiprazol.

### Afeções cardiovasculares

O aripiprazol deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular conhecida (história de enfarte do miocárdio ou doença cardíaca isquémica, insuficiência cardíaca ou perturbação da condução), doença cerebrovascular, situações que predispõem os doentes para hipotensão (desidratação, hipovolemia e tratamento com medicamentos antihipertensores) ou hipertensão, incluindo acelerada ou maligna.

Foram notificados casos de tromboembolismo venoso (TEV) com fármacos antipsicóticos. Uma vez que os doentes tratados com antipsicóticos apresentam, frequentemente, fatores de risco adquiridos para o TEV, todos os fatores de risco possíveis para o TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com Aripiprazol Jaba 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 Aripiprazol Jaba, 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 Aripiprazol Jaba, deve ser considerada uma redução da dose e efetuada uma cuidadosa monitorização clínica.

## Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

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

## 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.

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

#### Hiperglicemia e diabetes mellitus

Em doentes tratados com medicamentos antipsicóticos atípicos, incluindo Aripiprazol Jaba, foi notificada hiperglicemia, em alguns casos extrema e associada a cetoacidose ou coma hiperosmolar ou morte. Os fatores de risco que podem predispor os doentes para complicações graves incluem obesidade e antecedentes familiares de diabetes. Nos ensaios clínicos com aripiprazol não houve diferenças significativas nas taxas de incidência de reações adversas relacionadas com hiperglicemia (incluindo diabetes) nem dos valores laboratoriais de glicemia anómalos, em comparação com o placebo. Não estão disponíveis estimativas precisas do risco de reações adversas relacionadas com hiperglicemia em doentes tratados com Aripiprazol Jaba e com outros medicamentos antipsicóticos atípicos que permitam comparações diretas. Os doentes tratados com quaisquer medicamentos antipsicóticos, incluindo Aripiprazol Jaba, 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 doentes com outra indicação devido às comorbilidades, utilização de antipsicóticos que se sabe que causam aumento de peso, estilo de vida pouco saudável, e que podem levar a complicações graves. O aumento de peso foi notificado na pós-comercialização em doentes medicados com aripiprazol. Quando observado, geralmente é nos doentes com fatores de risco significativos tais como antecedentes de diabetes, doenças da tiroideia ou adenoma da pituitária. Em ensaios clínicos o aripiprazol não mostrou induzir aumento de peso clinicamente relevante em adultos (ver secção 5.1). Em ensaios clínicos com doentes adolescentes com outra indicação, 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 outra indicação. 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 Aripiprazol Jaba. O aripiprazol e outras substâncias ativas



antipsicóticas devem ser utilizados com precaução em doentes com risco de pneumonia por aspiração.

#### Jogo patológico

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

#### Lactose

Os comprimidos de Aripiprazol Jaba contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase, ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Doentes com comorbilidade associada a perturbação de hiperatividade com défice de atenção (PHDA):

Apesar da elevada frequência de comorbilidade em doentes com outra indicação, os dados de segurança disponíveis sobre o uso concomitante de aripiprazol e outros estimulantes são muito limitados. Assim sendo, deve ter-se precaução especial quando estes fármacos são coadministrados.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O aripiprazol tem potencial para acentuar o efeito de certos medicamentos antihipertensores, devido ao seu antagonismo dos recetores  $\alpha_1$ -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 Jaba

Um bloqueador do ácido gástrico, o antagonista H<sub>2</sub> 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<sub>max</sub> não foi alterada. A AUC e a C<sub>max</sub> do dehidroaripiprazol, o metabolito ativo, diminuíram em 32% e 47%. Na administração concomitante de Aripiprazol Jaba e de quinidina, a



dose de Aripiprazol Jaba 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, conseqüentemente, 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<sub>max</sub> do aripiprazol em 63% e 37%, respetivamente. A AUC e a C<sub>max</sub> do dehidroaripiprazol aumentaram em 77% e 43%, respetivamente. Nos metabolizadores fracos da CYP2D6, a utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 pode resultar em concentrações plasmáticas do aripiprazol mais elevadas, em comparação com as dos metabolizadores extensos da CYP2D6. Quando se considerar a administração concomitante de cetoconazol ou de outros inibidores potentes da CYP3A4 com Aripiprazol Jaba, os potenciais benefícios devem compensar os potenciais riscos para o doente. Na administração concomitante de cetoconazol com Aripiprazol Jaba, a dose de Aripiprazol Jaba 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, conseqüentemente, devem ser aplicadas reduções similares das doses.

Após a interrupção do inibidor da CYP2D6 ou 3A4, a dose de Aripiprazol Jaba deve ser aumentada para o valor anterior ao início da terapêutica concomitante.

Quando inibidores fracos da CYP3A4 (por ex. diltiazem ou escitalopram) ou da CYP2D6 são utilizados concomitantemente com Aripiprazol Jaba, 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> e AUC após a coadministração de carbamazepina foram 69% e 71% inferiores, respetivamente, às obtidas após o tratamento com o aripiprazol em monoterapia.

A dose de Aripiprazol Jaba deve ser duplicada na administração concomitante de Aripiprazol Jaba 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, conseqüentemente, devem ser aplicados aumentos similares das doses. Após a interrupção dos indutores potentes da CYP3A4, a dose de Aripiprazol Jaba 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 Aripiprazol Jaba para afetar outros medicamentos

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

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

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

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

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

##### Amamentação

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

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança





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

#### Lista tabelar de reações adversas

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

Outras indicações - 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 com outra indicação 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 neuroléptica 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.



Outras indicações em adolescentes com idade igual ou superior a 13 anos

A frequência e o tipo de efeitos indesejáveis em adolescentes com outra indicação foram semelhantes aos observados nos adultos, com exceção das seguintes reações: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ) sonolência (23,0%), afecção 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: afecção 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 outra indicação para o aripiprazol foram 2,4 kg e 5,8 kg e para o placebo foram 0,2 kg e 2,3 kg, respectivamente.

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

Na população pediátrica com outra indicação (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%, respectivamente.

#### 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 calculada 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, agressão (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, torsade de pointes, 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. Pedem-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao 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 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 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<sub>max</sub> 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: 2.9.2 Sistema Nervoso Central: Psicofármacos, antipsicóticos. Código ATC: N05AX12.

#### Mecanismo de ação

Foi proposto que a eficácia do aripiprazol na esquizofrenia e noutra indicação 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 recaptação de serotonina e afinidade não apreciável para os recetores muscarínicos. A interação com recetores para além dos subtipos dopaminérgico e serotoninérgico pode explicar alguns dos outros efeitos clínicos do aripiprazol.

Doses de aripiprazol de 0,5 a 30 mg administradas uma vez ao dia a indivíduos saudáveis durante 2 semanas, produziram uma redução dose-dependente na ligação de 11C-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.

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

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

##### Aumento de peso

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

##### Parâmetros lipídicos



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

- Colesterol total: a incidência de alterações nos níveis de normal ( $< 5,18$  mmol/l) para elevado ( $\geq 6,22$  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.

## 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.

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 de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o medicamento de referência contendo aripiprazol em um ou mais subgrupos 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  $^{14}\text{C}$ , cerca de 27% da radioatividade administrada foi recuperada na urina e aproximadamente 60% nas fezes. Menos de 1% do aripiprazol inalterado foi excretado na urina e aproximadamente 18% foi recuperado inalterado nas fezes.

#### Farmacocinética em grupos especiais de doentes

##### População pediátrica

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

##### 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 tumorigénica nos ratos fêmea foi de 7 vezes a exposição humana na dose recomendada.

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

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

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



equilíbrio média na dose clínica máxima recomendada. Ocorreu toxicidade materna em doses similares às que causam toxicidade no desenvolvimento.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada  
Amido de milho  
Celulose microcristalina  
Hidroxipropilcelulose  
Estearato de magnésio  
Óxido de ferro amarelo (E172)

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de condições especiais de conservação.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos são acondicionados em blisters de PA/Alu/PVC-Alu contendo 7, 14, 28, 56 ou 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação

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

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Jaba Recordati, S. A.  
Lagoas Park, Edifício 5, Torre C, Piso 3  
2740-298 Porto Salvo  
Portugal  
Tel: +351 21 432 95 00  
Fax: +351 21 915 19 30  
E-mail: geral@jaba-recordati.pt

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



Nº de registo: 5632344 - 14 comprimidos, 15 mg, blister PA/Alu/PVC-Alu  
Nº de registo: 5632351 - 28 comprimidos, 15 mg, blister PA/Alu/PVC-Alu

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

Data da primeira autorização: 28 de dezembro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO junho de 2015