RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Altedron 5 mg comprimidos
Aripiprazol Altedron 10 mg comprimidos
Aripiprazol Altedron 15 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Aripiprazol Altedron 5 mg comprimidos
Cada comprimido contém 5 mg de aripiprazol.
Excipiente com efeito conhecido:
47 mg lactose (sob a forma mono-hidratada) por comprimido.

Aripiprazol Altedron 10 mg comprimidos
Cada comprimido contém 10 mg de aripiprazol.
Excipiente com efeito conhecido:
94 mg lactose (sob a forma mono-hidratada) por comprimido.

Aripiprazol Altedron 15 mg comprimidos
Cada comprimido contém 15 mg de aripiprazol.
Excipiente com efeito conhecido:
141 mg lactose (sob a forma mono-hidratada) por comprimido.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.
Aripiprazol Altedron 5 mg comprimidos
Comprimidos são brancos, redondos, biconvexos, não ranhurados.

Aripiprazol Altedron 10 mg comprimidos
Comprimidos brancos, redondos, biconvexos, com uma ranhura. A ranhura do comprimido não se destina à sua divisão.

Aripiprazol Altedron 15 mg comprimidos
Comprimidos são brancos, redondos, biconvexos, não ranhurados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O aripiprazol é indicado para o tratamento da esquizofrenia em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

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

O aripiprazol é eficaz no intervalo posológico de 10 mg/dia 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
Aripiprazol Altedron não se destina a ser utilizado em crianças e adolescentes.

Populações especiais

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

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

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

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

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

Ajustes posológicos devido a interações

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

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

Modo de administração
Aripiprazol Altedron destina-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, do tratamento antipsicótico, incluindo o tratamento com aripiprazol (ver secção 4.8). O tratamento com antipsicóticos dos doentes de risco elevado deve ser acompanhado de supervisão cuidadosa.

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

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

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

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

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

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

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

Reações adversas cerebrovasculares
Nos mesmos ensaios foram notificadas, nos doentes (idade média: 84 anos; intervalo: 78-88 anos), reações adversas cerebrovasculares (por ex. acidente vascular cerebral, acidente

isquémico transitório), incluindo casos fatais. Nestes ensaios, de modo global, 1,3 % dos doentes tratados com aripiprazol notificaram reações adversas cerebrovasculares, em comparação com 0,6 % dos doentes tratados com placebo. Esta diferença não foi estatisticamente significativa. No entanto, num destes ensaios, um ensaio de dose fixa, houve uma relação significativa na resposta dependente da dose quanto às reações adversas cerebrovasculares nos doentes tratados com aripiprazol (ver secção 4.8).

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

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

Hipersensibilidade
Podem ocorrer reações de hipersensibilidade com o aripiprazol, caracterizadas por sintomas alérgicos (ver secção 4.8).

Aumento de peso
O aumento de peso é frequentemente observado em doentes esquizofrénicos 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).

Disfagia
Alterações da motilidade esofágica e aspiração foram associadas à utilização de antipsicóticos, incluindo aripiprazol. O aripiprazol deve ser utilizado com precaução em doentes com risco de pneumonia por aspiração.

Jogo patológico
e outras perturbações do controlo dos impulsos

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

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O aripiprazol tem potencial para acentuar o efeito de certos medicamentos anti-hipertensores, devido ao seu antagonismo dos recetores α1-adrenérgicos.

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

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

Potencial de outros medicamentos para afetar o aripiprazol
Um bloqueador do ácido gástrico, o antagonista H2 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 forte da CYP2D6 (quinidina) aumentou a AUC do aripiprazol em 107 %, enquanto a Cmax não foi alterada. A AUC e a Cmax do dehidro-aripiprazol, o metabolito ativo, diminuíram em 32 % e 47 %. Na administração concomitante de aripiprazol e de quinidina, a dose de aripiprazol deve ser reduzida para aproximadamente metade da dose prescrita. Pode-se esperar que outros inibidores fortes da CYP2D6, tais como a fluoxetina e a paroxetina, tenham efeitos similares e, consequentemente, devem ser aplicadas reduções similares das doses.

Cetoconazol e outros inibidores da CYP3A4
Num ensaio clínico em indivíduos saudáveis, um inibidor forte da CYP3A4 (cetoconazol) aumentou a AUC e a Cmax do aripiprazol em 63 % e 37 %, respetivamente. A AUC e a Cmax do dehidro-aripiprazol aumentaram em 77 % e 43 %, respetivamente. Nos metabolizadores fracos da CYP2D6, a utilização concomitante de inibidores fortes da CYP3A4 pode resultar em concentrações plasmáticas do aripiprazol mais elevadas, em comparação com as dos metabolizadores extensos da CYP2D6. Quando se considerar a administração concomitante de cetoconazol ou de outros inibidores fortes da CYP3A4 com aripiprazol, os potenciais benefícios devem compensar os potenciais riscos para o doente. Na administração concomitante de cetoconazol com aripiprazol, a dose de aripiprazol deve ser reduzida para aproximadamente metade da dose prescrita. Pode-se esperar que outros inibidores fortes da CYP3A4, tais como o itraconazol e os inibidores da protease do VIH tenham efeitos similares e, consequentemente, devem ser aplicadas reduções similares das doses (ver secção 4.2).

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

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

Carbamazepina e outros indutores da CYP3A4
Após a administração concomitante de carbamazepina, um indutor forte da CYP3A4, e aripiprazol oral a doentes com esquizofrenia ou perturbação esquizofrénica, as médias geométricas da Cmax 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 Cmax e AUC após a coadministração de carbamazepina foram 69 % e 71 % inferiores, respetivamente, às obtidas após o tratamento com o aripiprazol em monoterapia.

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

Valproato e lítio
Não houve alterações clinicamente significativas nas concentrações de aripiprazol quando o valproato ou o lítio foram administrados concomitantemente com o aripiprazol, pelo que não é necessário ajuste da dose quando se administra valproato ou lítio com aripiprazol.

Potencial de aripiprazol para afetar outros medicamentos
Em estudos clínicos, doses de 10 mg/dia a 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.

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).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

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

Os recém-nascidos expostos durante o terceiro trimestre de gravidez a antipsicóticos (incluindo o aripiprazol) estão em risco de ocorrência de reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação que podem variar em gravidade e duração após a administração. Foram notificados agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, sofrimento respiratório ou perturbação da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.8).

Amamentação

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

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O aripiprazol tem um efeito reduzido a moderado sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas devido aos efeitos potenciais sobre o sistema nervoso e a visão, tais como sedação, sonolência, síncope, visão turva e diplopia (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
As reações adversas notificadas com mais frequência em ensaios controlados por placebo 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 incidências de reações adversas a medicamentos (RAM) associadas à terapêutica com aripiprazol encontram-se na tabela em baixo. A tabela baseia-se nos eventos de reações adversas notificados durante os ensaios clínicos e/ou na utilização pós-comercialização.

Todas as RAM são apresentadas na lista por classes de sistemas de órgãos e frequência; muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100,< 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000,< 1/100), raros (≥ 1/10.000,< 1/1.000), muito raros (< 1/10.000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

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

	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático			Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia

	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário			Reação alérgica (por ex. reação anafilática, angioedema incluindo tumefação da língua, edema da língua, edema da face, prurido alérgico ou urticária)
Doenças endócrinas		Hiperprolactinemia	Coma hiperosmolar diabético Cetoacidose diabética
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diabetes mellitus	Hiperglicemia	Hiponatremia Anorexia
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia Ansiedade Inquietação	Depressão Hipersexualidade	Tentativa de suicídio, ideação suicida e suicídio consumado (ver secção 4.4) Jogo patológico Perturbação do controlo dos impulsos Compulsão alimentar Compras compulsivas Automatismo ambulatorial; poriomania Agressividade Agitação Nervosismo
Doenças do sistema nervoso	Acatisia Afeção extrapiramidal Tremor Cefaleia Sedação Sonolência Tonturas	Discinesia tardia Distonia Síndrome das pernas inquietas	Síndrome neuroléptica maligna Convulsão de grande mal Síndrome serotoninérgica Afeção da fala
Afeções oculares	Visão turva	Diplopia Fotofobia	Crise oculogírica
Cardiopatias		Taquicardia	Morte súbita inexplicada Torsades de pointes Arritmia ventricular Paragem cardíaca Bradicardia
Vasculopatias		Hipotensão ortostática	Tromboembolismo venoso (incluindo embolia pulmonar e trombose de veia profunda) Hipertensão Síncope

	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Soluços	Pneumonia por aspiração Laringospasmo Espasmo orofaríngeo
Doenças gastrointestinais	Obstipação Dispepsia Náuseas Hipersecreção salivar Vómito		Pancreatite Disfagia Diarreia Mal-estar abdominal Mal-estar do estômago
Afeções hepatobiliares			Insuficiência hepática Hepatite Icterícia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupção cutânea Reação de fotossensibilidade Alopecia Hiperidrose Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)
Afeções musculosquelética s e dos tecidos conjuntivos			Rabdomiólise Mialgia Rigidez
Doenças renais e urinárias			Incontinência urinária Retenção urinária
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais			Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Priapismo
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga		Perturbação da regulação da temperatura (por exemplo, hipotermia, pirexia) Dor torácica Edema periférico
Exames complementares de diagnóstico			Peso diminuído Ganho de peso Alanina aminotransferase aumentada Aspartato aminotransferase aumentada

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

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

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

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

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

Jogo patológico e outras perturbações do controlo dos impulsos
Em doentes tratados com aripiprazol, pode ocorrer jogo patológico, hipersexualidade, compras compulsivas ou consumo excessivo ou compulsivo de comida (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado abaixo.

INFARMED, I.P.
Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: 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 incluiram letargia, aumento da pressão sanguínea, sonolência, taquicardia, náuseas, vómitos e diarreia. Adicionalmente, foram recebidas notificações de sobredosagem acidental apenas com aripiprazol (até 195 mg) em crianças, sem casos fatais. Os sinais e sintomas notificados, potencialmente graves do ponto de vista médico, 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 Cmax do aripiprazol em cerca de 41 % e a AUC em cerca de 51 %, sugerindo que o carvão pode ser eficaz no tratamento da sobredosagem.

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Psicolépticos, outros antipsicóticos, código ATC: N05AX12

Mecanismo de ação
Foi proposto que a eficácia do aripiprazol na esquizofrenia 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 (MADRS) mostraram uma melhoria significativa em relação ao haloperidol.

Num ensaio de 26 semanas, controlado com placebo em adultos com esquizofrenia crónica estabilizada, o aripiprazol 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, lipoproteína de alta densidade (HDL) e lipoproteína de baixa densidade (LDL) clinicamente relevantes.

Prolactina
Os níveis de prolactina foram avaliados em todos os ensaios de todas as doses de aripiprazol (n = 28.242). A incidência de hiperprolactinemia ou aumento da prolactina sérica em doentes tratados com aripiprazol (0,3 %) foi semelhante à verificada com o placebo (0,2 %). Para os doentes a receber aripiprazol, o tempo mediano até ao aparecimento foi de 42 dias e a duração mediana foi de 34 dias.
A incidência de hipoprolactinemia ou diminuição da prolactina sérica em doentes tratados com aripiprazol foi de 0,4 %, comparativamente a 0,02 % para os doentes tratados com placebo. Para os doentes a receber aripiprazol, o tempo mediano até ao aparecimento foi de 30 dias e a duração mediana foi de 194 dias.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
O aripiprazol é bem absorvido, e as concentrações plasmáticas máximas ocorrem entre 3 a 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 14C, cerca de 27 % da radioatividade administrada foi recuperada na urina e aproximadamente 60 % nas fezes. Menos de 1 % do aripiprazol inalterado foi excretado na urina e aproximadamente 18 % foi recuperado inalterado nas fezes.

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

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

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

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

Raça

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

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

Um resultado adicional foi a colelitíase como consequência da precipitação de conjugados sulfato de metabolitos hidroxilados do aripiprazol na bílis de macacos após administração oral repetida com 25 mg/kg/dia a 125 mg/kg/dia (1 a 3 vezes a AUC do estado de equilíbrio média na dose clínica máxima recomendada ou 16 a 81 vezes a dose humana máxima recomendada com base em mg/m2). No entanto, as concentrações de conjugados sulfato de aripiprazol hidroxilado na 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 pré-gelatinizado
Hidroxipropilcelulose
Celulose microcristalina
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não são necessárias precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem blister de PVC/poliamida/Alu–Alu, em apresentações contendo 14, 28 ou 56 comprimidos.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Alter, S.A.
Estrada Marco do Grilo
Zemouto
2830 Coina

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

Nº de registo: 5640313 - 14 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC/poliamida/Alu–Alu
Nº de registo: 5640321 - 28 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC/poliamida/Alu–Alu

Nº de registo: 5640339 - 14 comprimidos, 10 mg, blisters de PVC/poliamida/Alu–Alu
Nº de registo: 5640347 - 28 comprimidos, 10 mg, blisters de PVC/poliamida/Alu–Alu

Nº de registo: 5640370 - 14 comprimidos, 15 mg, blisters de PVC/poliamida/Alu–Alu
Nº de registo: 5640404 - 28 comprimidos, 15 mg, blisters de PVC/poliamida/Alu–Alu

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

Data da Autorização de Introdução no Mercado: 06 de Março de 2015
Data da Renovação da Autorização de Introdução no Mercado: 04 de novembro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11/02/2022

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Altedron 10 mg comprimidos orodispersíveis
Aripiprazol Altedron 15 mg comprimidos orodispersíveis

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Aripiprazol Altedron 10 mg comprimidos orodispersíveis
Cada comprimido orodispersível contém 10 mg de aripiprazol
Excipiente com efeito conhecido
Aproximadamente 3 mg aspartamo (E951).

Aripiprazol Altedron 15 mg comprimidos orodispersíveis
Cada comprimido orodispersível contém 15 mg de aripiprazol
Excipiente com efeito conhecido
Aproximadamente 4,5 mg aspartamo (E951).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido orodispersível.

Aripiprazol Altedron 10 mg comprimidos orodispersíveis
Comprimidos de cor rosa, redondos, de faces planas, não ranhurados.

Aripiprazol Altedron 15 mg comprimidos orodispersíveis
Comprimidos amarelos, redondos, biconvexos, não ranhurados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O aripiprazol é indicado para o tratamento da esquizofrenia em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

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

O aripiprazol é eficaz no intervalo posológico de 10 mg/dia 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
Aripiprazol Altedron não se destina a ser utilizado em crianças e adolescentes.

Populações especiais

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.

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

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

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

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

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

Modo de administração
Aripiprazol Altedron destina-se à via oral.
O comprimido orodispersível deve ser colocado dentro da boca, na língua, onde rapidamente se irá dispersar na saliva. Pode ser tomado com ou sem líquidos. A remoção do comprimido orodispersível intacto da boca é difícil. Uma vez que o comprimido orodispersível é frágil, deve ser tomado imediatamente após a abertura do blister. Em alternativa, o comprimido pode ser disperso em água e a suspensão resultante ingerida.
Os comprimidos orodispersíveis podem ser utilizados como alternativa aos comprimidos, para os doentes que têm dificuldade em deglutir (ver também secção 5.2).

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

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

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

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

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

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

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

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

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

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

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

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

Hiperglicemia e diabetes mellitus
Em doentes tratados com antipsicóticos atípicos, incluindo o aripiprazol, foi notificada hiperglicemia, em alguns casos extrema e associada a cetoacidose ou coma hiperosmolar ou morte. Os fatores de risco que podem predispor os doentes para complicações graves incluem obesidade e antecedentes familiares de diabetes. Nos ensaios clínicos com aripiprazol não houve diferenças significativas nas taxas de incidência de reações adversas relacionadas com hiperglicemia (incluindo diabetes) nem dos valores laboratoriais de glicemia anómalos, em comparação com o placebo. Não estão disponíveis estimativas precisas do risco de reações adversas relacionadas com hiperglicemia em doentes tratados com aripiprazol e com outros antipsicóticos

atípicos que permitam comparações diretas. Os doentes tratados com quaisquer antipsicóticos, incluindo aripiprazol, devem ser observados quanto a sinais e sintomas de hiperglicemia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e os doentes com diabetes mellitus ou com fatores de risco para diabetes mellitus devem ser regularmente monitorizados quanto ao agravamento do controlo da glucose (ver secção 4.8).

Hipersensibilidade
Podem ocorrer reações de hipersensibilidade com o aripiprazol, caracterizadas por sintomas alérgicos (ver secção 4.8).

Aumento de peso
O aumento de peso é frequentemente observado em doentes esquizofrénicos 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).

Disfagia
Alterações da motilidade esofágica e aspiração foram associadas à utilização de antipsicóticos, incluindo aripiprazol. O aripiprazol deve ser utilizado com precaução em doentes com risco de pneumonia por aspiração.

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

Aspartamo
Os comprimidos orodispersíveis de Aripiprazol Altedron contêm aspartamo. O aspartamo é uma fonte de fenilalanina. Pode ser prejudicial se tiver fenilcetonúria (PKU), uma doença genética rara em que a fenilalanina se acumula porque o seu organismo não a consegue eliminar adequadamente.

Quedas
Aripiprazol pode provocar sonolência, hipotensão postural e instabilidade motora e sensorial, que podem levar a quedas. Deve-se ter cuidado ao tratar doentes de alto

risco e deve ser considerada uma dose inicial mais baixa (p. ex.: doentes idosos ou debilitados; ver secção 4.2).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O aripiprazol tem potencial para acentuar o efeito de certos medicamentos anti-hipertensores, devido ao seu antagonismo dos recetores α1-adrenérgicos.

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

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

Potencial de outros medicamentos para afetar o aripiprazol
Um bloqueador do ácido gástrico, o antagonista H2 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 forte da CYP2D6 (quinidina) aumentou a AUC do aripiprazol em 107 %, enquanto a Cmax não foi alterada. A AUC e a Cmax do dehidro-aripiprazol, o metabolito ativo, diminuíram em 32 % e 47 %. Na administração concomitante de aripiprazol e de quinidina, a dose de aripiprazol deve ser reduzida para aproximadamente metade da dose prescrita. Pode-se esperar que outros inibidores fortes da CYP2D6, tais como a fluoxetina e a paroxetina, tenham efeitos similares e, consequentemente, devem ser aplicadas reduções similares das doses.

Cetoconazol e outros inibidores da CYP3A4
Num ensaio clínico em indivíduos saudáveis, um inibidor forte da CYP3A4 (cetoconazol) aumentou a AUC e a Cmax do aripiprazol em 63 % e 37 %, respetivamente. A AUC e a Cmax do dehidro-aripiprazol aumentaram em 77 % e 43 %, respetivamente. Nos metabolizadores fracos da CYP2D6, a utilização concomitante de inibidores fortes da CYP3A4 pode resultar em concentrações plasmáticas do aripiprazol mais elevadas, em comparação com as dos metabolizadores extensos da CYP2D6. Quando se considerar a administração concomitante de cetoconazol ou de outros inibidores fortes da CYP3A4 com aripiprazol, os potenciais benefícios devem compensar os potenciais riscos para o doente. Na administração concomitante de cetoconazol com aripiprazol, a dose de aripiprazol deve ser reduzida para aproximadamente metade da dose prescrita. Pode-se esperar que outros inibidores fortes da CYP3A4, tais como o itraconazol e os inibidores da protease do VIH tenham efeitos similares e, consequentemente, devem ser aplicadas reduções similares das doses (ver secção 4.2).

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

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

Carbamazepina e outros indutores da CYP3A4
Após a administração concomitante de carbamazepina, um indutor forte da CYP3A4, e aripiprazol oral a doentes com esquizofrenia ou perturbação esquizofrénica, as médias geométricas da Cmax 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 Cmax e AUC após a coadministração de carbamazepina foram 69 % e 71 % inferiores, respetivamente, às obtidas após o tratamento com o aripiprazol em monoterapia.

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

Valproato e lítio
Não houve alterações clinicamente significativas nas concentrações de aripiprazol quando o valproato ou o lítio foram administrados concomitantemente com o aripiprazol, pelo que não é necessário ajuste da dose quando se administra valproato ou lítio com aripiprazol.

Potencial de aripiprazol para afetar outros medicamentos
Em estudos clínicos, doses de 10 mg/dia a 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.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

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

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

Os recém-nascidos expostos durante o terceiro trimestre de gravidez a antipsicóticos (incluindo o aripiprazol) estão em risco de ocorrência de reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação que podem variar em gravidade e duração após a administração. Foram notificados agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, sofrimento respiratório ou perturbação da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.8).

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

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O aripiprazol tem um efeito reduzido a moderado sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas devido aos efeitos potenciais sobre o sistema nervoso e a visão, tais como sedação, sonolência, síncope, visão turva e diplopia (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
As reações adversas notificadas com mais frequência em ensaios controlados por placebo 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 incidências de reações adversas a medicamentos (RAM) associadas à terapêutica com aripiprazol encontram-se na tabela em baixo. A tabela baseia-se nos eventos de reações adversas notificados durante os ensaios clínicos e/ou na utilização pós-comercialização.
Todas as RAM são apresentadas na lista por classes de sistemas de órgãos e frequência; muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100,< 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000,< 1/100), raros (≥ 1/10.000,< 1/1.000), muito raros (< 1/10.000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

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

	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático			Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário			Reação alérgica (por ex. reação anafilática, angioedema incluindo tumefação da língua, edema da língua, edema da face, prurido alérgico ou urticária)
Doenças endócrinas		Hiperprolactinemia	Coma hiperosmolar diabético Cetoacidose diabética
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diabetes mellitus	Hiperglicemia	Hiponatremia Anorexia
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia Ansiedade Inquietação	Depressão Hipersexualidade	Tentativa de suicídio, ideação suicida e suicídio consumado (ver secção 4.4) Jogo patológico Perturbação do controlo dos impulsos Compulsão alimentar Compras compulsivas Automatismo ambulatorial; poriomania Agressividade Agitação Nervosismo
Doenças do sistema nervoso	Acatisia Afeção extrapiramidal Tremor Cefaleia Sedação Sonolência Tonturas	Discinesia tardia Distonia Síndrome das pernas inquietas	Síndrome neuroléptica maligna Convulsão de grande mal Síndrome serotoninérgica Afeção da fala
Afeções oculares	Visão turva	Diplopia Fotofobia	Crise oculogírica

	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Cardiopatias		Taquicardia	Morte súbita inexplicada Torsades de pointes Arritmia ventricular Paragem cardíaca Bradicardia
Vasculopatias		Hipotensão ortostática	Tromboembolismo venoso (incluindo embolia pulmonar e trombose de veia profunda) Hipertensão Síncope
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Soluços	Pneumonia por aspiração Laringospasmo Espasmo orofaríngeo
Doenças gastrointestinais	Obstipação Dispepsia Náuseas Hipersecreção salivar Vómito		Pancreatite Disfagia Diarreia Mal-estar abdominal Mal-estar do estômago
Afeções hepatobiliares			Insuficiência hepática Hepatite Icterícia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupção cutânea Reação de fotossensibilidade Alopecia Hiperidrose Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)
Afeções musculosquelética s 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

	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga		Perturbação da regulação da temperatura (por exemplo, hipotermia, pirexia) Dor torácica Edema periférico
Exames complementares de diagnóstico			Peso diminuído Ganho de peso Alanina aminotransferase aumentada Aspartato aminotransferase aumentada Gamaglutamiltransferase aumentada Fosfatase alcalina aumentada QT prolongado Glicemia aumentada Hemoglobina glicosilada aumentada Flutuação da glicose no sangue Creatinafosfoquinase aumentada

Descrição das reações adversas selecionadas

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

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

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

Parâmetros laboratoriais

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

Jogo patológico e outras perturbações do controlo dos impulsos
Em doentes tratados com aripiprazol, pode ocorrer jogo patológico, hipersexualidade, compras compulsivas ou consumo excessivo ou compulsivo de comida (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado abaixo.

INFARMED, I.P.
Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)

Ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: 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 incluiram letargia, aumento da pressão sanguínea, sonolência, taquicardia, náuseas, vómitos e diarreia. Adicionalmente, foram recebidas notificações de sobredosagem acidental apenas com aripiprazol (até 195 mg) em crianças, sem casos fatais. Os sinais e sintomas notificados, potencialmente graves do ponto de vista médico, incluiram sonolência, perda transitória da consciência e sintomas extrapiramidais.

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

aripiprazol deve manter-se a vigilância médica e a monitorização cuidadosas até à recuperação do doente.

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Psicolépticos, outros antipsicóticos, código ATC: N05AX12

Mecanismo de ação
Foi proposto que a eficácia do aripiprazol na esquizofrenia 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 (MADRS) mostraram uma melhoria significativa em relação ao haloperidol.

Num ensaio de 26 semanas, controlado com placebo em adultos com esquizofrenia crónica estabilizada, o aripiprazol 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, lipoproteína de alta densidade (HDL) e lipoproteína de baixa densidade (LDL) clinicamente relevantes.

Prolactina
Os níveis de prolactina foram avaliados em todos os ensaios de todas as doses de aripiprazol (n = 28.242). A incidência de hiperprolactinemia ou aumento da prolactina sérica em doentes tratados com aripiprazol (0,3 %) foi semelhante à verificada com o placebo (0,2 %). Para os doentes a receber aripiprazol, o tempo mediano até ao aparecimento foi de 42 dias e a duração mediana foi de 34 dias.
A incidência de hipoprolactinemia ou diminuição da prolactina sérica em doentes tratados com aripiprazol foi de 0,4 %, comparativamente a 0,02 % para os doentes tratados com placebo. Para os doentes a receber aripiprazol, o tempo mediano até ao aparecimento foi de 30 dias e a duração mediana foi de 194 dias.
5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
O aripiprazol é bem absorvido, e as concentrações plasmáticas máximas ocorrem entre 3 a 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 14C, cerca de 27 % da radioatividade administrada foi recuperada na urina e aproximadamente 60 % nas fezes. Menos de 1 % do aripiprazol inalterado foi excretado na urina e aproximadamente 18 % foi recuperado inalterado nas fezes.

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

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

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

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

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

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos de segurança não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose

repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

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

Um resultado adicional foi a colelitíase como consequência da precipitação de conjugados sulfato de metabolitos hidroxilados do aripiprazol na bílis de macacos após administração oral repetida com 25 mg/kg/dia a 125 mg/kg/dia (1 a 3 vezes a AUC do estado de equilíbrio média na dose clínica máxima recomendada ou 16 a 81 vezes a dose humana máxima recomendada com base em mg/m2). No entanto, as concentrações de conjugados sulfato de aripiprazol hidroxilado na 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

Maltose
Celulose microcristalina
Sílica coloidal hidrofóbica
Crospovidona
Aspartamo (E951)
Etilvanilina
Óxido de ferro vermelho (E172) (10 mg)
Óxido de ferro amarelo (E172) (15 mg)
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não são necessárias precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem blister de PVC/poliamida/Alu–Alu, em apresentações contendo 14, 28 ou 56 comprimidos orodispersíveis.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Alter, S.A.
Estrada Marco do Grilo
Zemouto
2830 Coina

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

Nº de registo: 5640412 - 14 comprimidos orodispersíveis, 10 mg, blisters de PVC/poliamida/Alu–Alu
Nº de registo: 5640420 - 28 comprimidos orodispersíveis, 10 mg, blisters de PVC/poliamida/Alu–Alu

Nº de registo: 5640438 - 14 comprimidos orodispersíveis, 15 mg, blisters de PVC/poliamida/Alu–Alu
Nº de registo: 5640446 - 28 comprimidos orodispersíveis, 15 mg, blisters de PVC/poliamida/Alu–Alu

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

Data da Autorização de Introdução no Mercado: 06 de Março de 2015
Data da Renovação da Autorização de Introdução no Mercado: 04 de novembro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

16/11/2022