

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Sandoz 5 mg comprimidos
Aripiprazol Sandoz 10 mg comprimidos
Aripiprazol Sandoz 15 mg comprimidos
Aripiprazol Sandoz 20 mg comprimidos
Aripiprazol Sandoz 30 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Aripiprazol Sandoz 5 mg comprimidos

Cada comprimido contém 5 mg de aripiprazol.

Excipiente(s) com efeito conhecido

71,02 mg de lactose mono-hidratada por comprimido.

Aripiprazol Sandoz 10 mg comprimidos

Cada comprimido contém 10 mg de aripiprazol.

Excipiente(s) com efeito conhecido

65,97 mg de lactose mono-hidratada por comprimido.

Aripiprazol Sandoz 15 mg comprimidos

Cada comprimido contém 15 mg de aripiprazol.

Excipiente(s) com efeito conhecido

97,75 mg de lactose mono-hidratada por comprimido.

Aripiprazol Sandoz 20 mg comprimidos

Cada comprimido contém 20 mg de aripiprazol.

Excipiente(s) com efeito conhecido

132,33 mg de lactose mono-hidratada por comprimido.

Aripiprazol Sandoz 30 mg comprimidos

Cada comprimido contém 30 mg de aripiprazol.

Excipiente(s) com efeito conhecido

196,50 mg de lactose mono-hidratada por comprimido.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Aripiprazol Sandoz 5 mg comprimidos

Comprimido redondo, mosqueado, de cor azul, com um diâmetro aproximado de 6,0 mm, com a gravação "SZ" numa face e "444" na outra face.

Aripiprazol Sandoz 10 mg comprimidos

Comprimido redondo, mosqueado, cor-de-rosa, com um diâmetro aproximado de 6,0 mm, com a gravação "SZ" numa face e "446" na outra face.

Aripiprazol Sandoz 15 mg comprimidos

Comprimido redondo, mosqueado, de cor amarela, com um diâmetro aproximado de 7,0 mm, com a gravação "SZ" numa face e "447" na outra face.

Aripiprazol Sandoz 20 mg comprimidos

Comprimido redondo, de cor branca, com um diâmetro aproximado de 7,8 mm, com a gravação "SZ" numa face e "448" na outra face.

Aripiprazol Sandoz 30 mg comprimidos

Comprimido redondo, mosqueado, cor-de-rosa, com um diâmetro aproximado de 9,0 mm, com a gravação "SZ" numa face e "449" na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

Esquizofrenia: a dose inicial recomendada para o Aripiprazol Sandoz 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 Sandoz 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.

Episódios maníacos na perturbação bipolar I: a dose inicial recomendada para o Aripiprazol Sandoz é de 15 mg, administrada uma vez por dia independentemente das refeições, em monoterapia ou em terapêutica combinada (ver secção 5.1). Alguns doentes podem beneficiar de uma dose maior. A dose diária máxima não deverá exceder 30 mg.

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

População pediátrica

Esquizofrenia em adolescentes de idade igual ou superior a 15 anos: a dose recomendada para o Aripiprazol Sandoz 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 um medicamento apropriado contendo aripiprazol) 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 Sandoz 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 Sandoz não é recomendado em doentes com esquizofrenia de idade inferior a 15 anos devido a dados insuficientes de segurança e eficácia (ver secções 4.8 e 5.1).

Episódios maníacos na perturbação bipolar I em adolescentes com idade igual ou superior a 13 anos: a dose recomendada para o Aripiprazol Sandoz 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 um medicamento apropriado contendo aripiprazol) durante 2 dias, sendo depois titulada para 5 mg durante 2 dias adicionais para atingir a dose diária recomendada de 10 mg. A duração do tratamento deve ser a mínima necessária para controlar os sintomas e não pode exceder as 12 semanas. Não foi demonstrada eficácia aumentada com doses superiores a uma dose diária de 10 mg e uma dose diária de 30 mg está associada a uma incidência significativamente mais elevada de reações adversas, incluindo acontecimentos relacionados com sintomas extrapiramidais, sonolência, fadiga e aumento de peso (ver secção 4.8). Doses superiores a 10 mg/dia devem, portanto, ser utilizadas apenas em casos excecionais e com cuidadosa monitorização clínica (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1). Os doentes mais novos apresentam um risco mais elevado para acontecimentos adversos associados ao aripiprazol. Neste sentido, Aripiprazol Sandoz não é recomendado para utilização em doentes de idade inferior a 13 anos (ver secções 4.8 e 5.1).

Irritabilidade associada a perturbação autística: a segurança e eficácia de Aripiprazol Sandoz 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 Sandoz 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.

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.

Idosos

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

Sexo

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

Tabagismo

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

Ajustes posológicos devido a interações

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

A dose de aripiprazol deve ser aumentada na administração concomitante de indutores fortes da

CYP3A4. Quando o indutor da CYP3A4 for retirado da terapêutica de associação, a dose de aripiprazol deverá então ser reduzida para a dose recomendada (ver secção 4.5).

Modo de administração

Aripiprazol Sandoz destina-se à administração oral.

Em doentes com dificuldade em engolir os comprimidos de Aripiprazol Sandoz, podem ser utilizados comprimidos orodispersíveis ou solução oral, como alternativa aos comprimidos de Aripiprazol Sandoz (ver secção 5.2)

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Risco de suicídio

A ocorrência de comportamento suicida é inerente às doenças psicóticas e perturbações do comportamento e em alguns casos foi notificada logo após o início, ou mudança, 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 medicamentos 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 neuroléptica maligna (SNM)

A 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 da SNM são hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonómica (pulso ou pressão arterial irregulares, taquicardia, diaforese e arritmia cardíaca). Sinais adicionais podem incluir elevação da creatinafosfoquinase, mioglobínúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. No entanto, foram notificadas elevação da creatinafosfoquinase e rabdomiólise, não necessariamente associadas a SNM. Se um doente desenvolver sinais e sintomas indicativos de SNM, ou apresentar febre elevada inexplicável sem manifestações clínicas adicionais de SNM, todos os antipsicóticos terão de ser interrompidos, incluindo o aripiprazol.

Convulsões

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

Doentes idosos com psicose relacionada com demência

Aumento da mortalidade

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

Reações adversas cerebrovasculares

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

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

Hiperglicemia e diabetes mellitus

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

quanto ao agravamento do controlo da glucose (ver secção 4.8).

Hipersensibilidade

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

Aumento de peso

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

Disfagia

Alterações da motilidade esofágica e aspiração foram associadas à utilização de antipsicóticos, incluindo 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 Sandoz contêm lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp, ou malabsorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

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

Apesar da elevada frequência de comorbilidade de perturbação bipolar I e PHDA, os dados de segurança disponíveis sobre o uso concomitante de aripiprazol e outros estimulantes são muito limitados. Assim sendo, deve ter-se precaução especial quando estes medicamentos são coadministrados.

Quedas

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

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

Potencial de outros medicamentos para afetar aripiprazol

Um bloqueador do ácido gástrico, o antagonista H_2 famotidina, reduz a taxa de absorção do aripiprazol, mas este efeito não foi considerado clinicamente relevante. O aripiprazol é metabolizado por vias múltiplas envolvendo as enzimas CYP2D6 e CYP3A4, mas não as enzimas CYP1A. Consequentemente, não é necessário ajuste posológico para os fumadores.

Quinidina e outros inibidores da CYP2D6

Num ensaio clínico em indivíduos saudáveis, um inibidor forte da CYP2D6 (quinidina) aumentou a AUC do aripiprazol em 107 %, enquanto a C_{max} não foi alterada. A AUC e a C_{max} do dehidro-aripiprazol, o metabolito ativo, diminuíram em 32 % e 47 %, respetivamente. 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 C_{max} do aripiprazol em 63 % e 37 %, respetivamente. A AUC e a C_{max} do dehidro-aripiprazol aumentaram em 77 % e 43 %, respetivamente. Nos metabolizadores fracos da CYP2D6, a utilização concomitante de inibidores fortes da CYP3A4 pode resultar em concentrações plasmáticas do aripiprazol mais elevadas, em comparação com as dos metabolizadores extensos da CYP2D6. Quando se considerar a administração concomitante de cetoconazol ou de outros inibidores fortes da CYP3A4 com aripiprazol, os potenciais benefícios devem compensar os potenciais riscos para o doente. Na administração concomitante de cetoconazol com aripiprazol, a dose de aripiprazol deve ser reduzida para aproximadamente metade da dose prescrita. Pode-se esperar que outros inibidores fortes da CYP3A4, tais como o itraconazol e os inibidores da protease do VIH tenham efeitos similares e, 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 C_{max} e AUC para o aripiprazol foram 68 % e 73 % inferiores, respetivamente, em comparação com a administração do aripiprazol (30 mg) em monoterapia. Similarmente, para o dehidro-aripiprazol, as médias geométricas de C_{max} e AUC após a coadministração de carbamazepina foram 69 % e 71 % inferiores, respetivamente, às obtidas após o tratamento com o aripiprazol em monoterapia. A dose de aripiprazol

deve ser duplicada na administração concomitante de aripiprazol com carbamazepina. A administração concomitante de aripiprazol e de outros indutores 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 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 10-30 mg/dia de aripiprazol não tiveram efeito significativo no metabolismo de substratos das CYP2D6 (razão dextrometorfano/3-metoximorfino), CYP2C9 (varfarina), CYP2C19 (omeprazol) e CYP3A4 (dextrometorfano). Adicionalmente, o aripiprazol e o dehidro-aripiprazol não mostraram potencial para alterar *in vitro* o metabolismo mediado pela CYP1A2. Conseqüentemente, não é provável que o aripiprazol cause interações medicamentosas clinicamente importantes mediadas por estas enzimas.

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

Síndrome serotoninérgica

Foram notificados casos de síndrome serotoninérgica em doentes a tomar aripiprazol, e os possíveis sinais e sintomas desta condição podem ocorrer especialmente em casos de uso concomitante com outros medicamentos serotoninérgicos, tais como os ISRS/ISRSN, ou com medicamentos 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. Conseqüentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.8).

Amamentação

O aripiprazol é excretado 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 tabular de reações adversas

As incidências de reações adversas a medicamentos (RAM) associadas à terapêutica com aripiprazol encontram-se na tabela em baixo. A tabela baseia-se nos eventos de reações adversas notificados durante os ensaios clínicos e/ou na utilização pós-comercialização.

Todas as RAM são apresentadas na lista por classes de sistemas de órgãos e frequência; muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

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

	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático			Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário			Reação alérgica (por ex. reação anafilática, angioedema incluindo língua inchada, edema da língua, edema facial, prurido ou urticária)
Doenças endócrinas		Hiperprolactinemia	Coma hiperosmolar diabético Cetoacidose diabética
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diabetes mellitus	Hiperglicemia	Hiponatremia Anorexia Peso diminuído Aumento de peso
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia Ansiedade Irrequietude	Depressão Hipersexualidade	Tentativa de suicídio, ideação suicida e suicídio consumado (ver secção 4.4) Jogo patológico Perturbações do controlo dos impulsos Compulsão alimentar Compras compulsivas Poriomania Agressividade Agitação

	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
			Nervosismo
Doenças do sistema nervoso	Acatisia Afeção extrapiramidal Tremor Cefaleia Sedação Sonolência Tonturas	Discinesia tardia Distonia	Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) Convulsão tônico-clônica Síndrome serotoninérgica Distúrbio da fala
Afeções oculares	Visão turva	Diplopia	Crise oculogírica
Cardiopatias		Taquicardia	Morte súbita inexplicável Torsades de pointes Prolongamento do intervalo QT Arritmias ventriculares Paragem cardíaca Bradycardia
Vasculopatias		Hipotensão ortostática	Tromboembolia venosa (incluindo embolia pulmonar e trombose venosa profunda) Hipertensão Síncope
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Soluços	Pneumonia por aspiração Laringoespasma Espasmo orofaríngeo
Doenças gastrointestinais	Obstipação Dispepsia Náuseas Hipersecreção salivar Vômito		Pancreatite Disfagia Diarreia Mal-estar abdominal Desconforto do estômago
Afeções hepatobiliares			Insuficiência hepática Hepatite Icterícia 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 Hiperidrose
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Rabdomiólise Mialgia Rigidez
Doenças renais e urinárias			Incontinência urinária Retenção urinária
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais			Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)

	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Priapismo
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga		Perturbação na regulação da temperatura (por exemplo, hipotermia, pirexia) Dor torácica Edema periférico
Exames complementares de diagnóstico			Glicemia aumentada Hemoglobina glicosilada aumentada Flutuação da glicose no sangue Aumento da creatinafosfoquinase

Descrição das reações adversas selecionadas

Adultos

Sintomas extrapiramidais (EPS)

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

Episódios maníacos na perturbação bipolar I: num ensaio controlado de 12 semanas, a incidência de EPS foi de 23,5 % para os doentes tratados com aripiprazol e de 53,3 % para os doentes tratados com haloperidol. Noutro ensaio de 12 semanas, a incidência de EPS foi de 26,6 % para os doentes tratados com aripiprazol e de 17,6 % para os doentes tratados com lítio. Na fase de manutenção de um ensaio controlado por placebo de longa duração de 26 semanas, a incidência de EPS foi de 18,2 % para os doentes tratados com aripiprazol e de 15,7 % para os doentes tratados com placebo.

Acatisia

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

Distonia

Efeito de classe: Em indivíduos suscetíveis podem ocorrer sintomas de distonia, contrações de grupos musculares anómalas prolongadas durante os primeiros dias do tratamento. Os sintomas distónicos incluem: espasmo dos músculos do pescoço, por vezes progredindo para aperto da garganta, dificuldade em deglutir, dificuldade em respirar e/ou protusão da língua. Apesar destes sintomas poderem ocorrer com doses baixas, verificam-se com mais frequência e maior gravidade com doses altas dos medicamentos 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 experiência pós-comercialização com o aripiprazol, foi observado tanto aumento como diminuição da prolactina sérica em comparação com o valor basal (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 CPK (creatinafosfoquinase), geralmente transitórias e assintomáticas, em 3,5 % dos doentes tratados com aripiprazol em comparação com 2,0 % dos doentes que receberam placebo.

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 reações adversas 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.

O perfil de segurança num ensaio clínico de longo prazo, em dupla ocultação e controlado por placebo, foi também semelhante exceto nas seguintes reações, que foram notificadas com maior frequência do que em doentes pediátricos a tomar placebo: peso diminuído, insulinemia aumentada, arritmia e leucopenia foram notificados frequentemente ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

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.

Em dois ensaios de longo prazo com doentes adolescentes (13-17 anos de idade) esquizofrénicos e bipolares tratados com aripiprazol, 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 37,0% e 59,4 %, respetivamente.

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

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

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

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

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

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

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 diretamente ao INFARMED, I.P.:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos,

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet:

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

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 incluíram letargia, aumento da pressão sanguínea, sonolência, taquicardia, náuseas, vômitos e diarreia. Adicionalmente, foram recebidas notificações de sobredosagem acidental apenas com aripiprazol (até 195 mg) em crianças, sem casos fatais. Os sinais e sintomas notificados, potencialmente graves do ponto de vista médico, incluíram sonolência, perda transitória da consciência e sintomas extrapiramidais.

Controlo da sobredosagem

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

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

Hemodiálise

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Psicolépticos, código ATC: N05AX12

Mecanismo de ação

Foi proposto que a eficácia do aripiprazol na esquizofrenia e na perturbação bipolar I é mediada através da combinação de agonismo parcial nos recetores dopaminérgicos D₂ e serotoninérgicos 5HT_{1a} e antagonismo nos recetores serotoninérgicos 5HT_{2a}. O aripiprazol exibiu propriedades antagonistas em modelos animais de hiperatividade dopaminérgica e propriedades agonistas em modelos animais de hipoatividade dopaminérgica. O aripiprazol exibiu *in vitro* grande afinidade de ligação para os recetores dopaminérgicos D₂ e D₃ e serotoninérgicos 5HT_{1a} e 5HT_{2a} e afinidade moderada para os recetores dopaminérgicos D₄, serotoninérgicos 5HT_{2c} 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

Adultos

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.

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 de prolactina sérica em doentes tratados com aripiprazol (0,3%) foi semelhante à do placebo (0,2%). Para doentes que recebem aripiprazol, o tempo médio para o início foi de 42 dias e a duração média foi de 34 dias.

A incidência de hiperprolactinemia ou diminuição da prolactina sérica em doentes tratados com aripiprazol foi de 0,4%, em comparação com 0,02% nos doentes tratados com placebo. Para doentes a receber aripiprazol, o tempo médio para o início foi de 30 dias e a duração média foi de 194 dias.

Episódios maníacos na perturbação bipolar I

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

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

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

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

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

Num ensaio de 52 semanas, controlado com placebo, em doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de perturbação bipolar I em curso, que atingiram remissão sustentada (pontuações totais de Y-MRS e MADRRS ≤ 12) com aripiprazol (10 mg/dia a 30 mg/dia) como terapêutica adjuvante ao lítio ou ao valproato durante 12 semanas consecutivas, a terapêutica adjuvante com aripiprazol demonstrou superioridade sobre o placebo com uma diminuição de risco de 46 % (taxa de risco de 0,54) na prevenção da recorrência bipolar e uma diminuição de risco de 65 % (taxa de risco de 0,35) na prevenção da recorrência para a mania sobre a terapêutica adjuvante com placebo, mas falhou na demonstração da superioridade sobre o placebo na prevenção da recorrência para a depressão. A terapêutica adjuvante com aripiprazol demonstrou superioridade sobre o placebo na medição secundária de resultados, CGI-BP, pontuação de Severidade de Doença (mania). Neste ensaio, para determinar a ausência parcial de resposta, os doentes foram atribuídos pelos investigadores para lítio ou valproato em monoterapia sem ocultação. Os doentes foram estabilizados durante pelo menos 12 semanas consecutivas com aripiprazol em associação com o mesmo estabilizador do humor. Os doentes estabilizados foram então aleatorizados para continuar a terapêutica com o mesmo estabilizador do humor, em associação com aripiprazol ou placebo, em dupla ocultação. Na fase de aleatorização foram avaliados quatro subgrupos de estabilizadores do humor: aripiprazol + lítio, aripiprazol + valproato, placebo + lítio e placebo + valproato. Para o braço em tratamento adjuvante,

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

População pediátrica

Esquizofrenia em adolescentes

Num ensaio de 6 semanas controlado por placebo envolvendo 302 doentes adolescentes com esquizofrenia (13-17 anos de idade), apresentando sintomas positivos ou negativos, o aripiprazol foi associado a melhorias estatisticamente superiores e significativas dos sintomas psicóticos em comparação com o placebo. Numa subanálise dos doentes adolescentes com idades entre 15 e 17 anos, representando 74 % da população total participante, a manutenção do efeito foi observado durante a extensão do ensaio de 26 semanas sem ocultação.

Num ensaio de 60 a 89 semanas, realizado em dupla ocultação, aleatorizado, controlado por placebo, envolvendo adolescentes (n = 146; 13-17 anos de idade) com esquizofrenia, observou-se uma diferença estatisticamente significativa na taxa de recaídas dos sintomas psicóticos entre os grupos de tratamento com aripiprazol (19,39 %) e placebo (37,50 %). A estimativa pontual da taxa de risco foi de 0,461 (intervalo de confiança de 95%: 0,242-0,879) para a globalidade da população. Em análises de subgrupos, a estimativa pontual da taxa de risco em indivíduos com 13 a 14 anos de idade foi de 0,495, em comparação com 0,454 entre indivíduos com 15 a 17 anos de idade. Porém, a estimativa da taxa de risco do grupo mais jovem (13-14 anos) não foi precisa, refletindo o número reduzido de indivíduos nesse grupo (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), e o intervalo de confiança para esta estimativa (variação entre 0,151 e 1,628) não permitiu retirar conclusões sobre a presença de um efeito do tratamento. Em oposição, o intervalo de confiança de 95% para a taxa de risco do subgrupo mais velho (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) foi de 0,242 a 0,879, pelo que se pode concluir a existência de um efeito do tratamento em doentes mais velhos.

Episódios maníacos na perturbação bipolar I em crianças e adolescentes

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

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

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

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

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

semanas. Nos ensaios agrupados, a incidência de níveis séricos de prolactina baixos nos indivíduos do sexo feminino (< 3 ng/ml) e nos indivíduos do sexo masculino (< 2 ng/ml) nos doentes tratados com aripiprazol foi de 27/46 (58,7 %) e 258/298 (86,6 %), respetivamente. Nos ensaios clínicos controlados por placebo, o aumento de peso médio foi de 0,4 kg para o placebo e 1,6 kg para o aripiprazol.

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

Tiques associados à Síndrome de Tourette em doentes pediátricos (ver 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, dupla ocultação, 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 apresentavam 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, em dupla ocultação, controlado com placebo, de 10 semanas, realizado na Coreia do Sul. Os doentes tinham entre 6 e 18 anos, e apresentavam uma pontuação inicial média de 29 na TTS-YGTSS. O grupo de aripiprazol apresentou uma melhoria na alteração da TTS-YGTSS, do valor inicial para a semana 10, de 14,97, em comparação com uma melhoria de 9,62 no grupo de placebo.

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

A Agência Europeia do Medicamento diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o medicamento de referência contendo aripiprazol em um ou mais sub-grupos da população pediátrica no tratamento da esquizofrenia e no tratamento da perturbação bipolar afetiva (ver secção 4.2 para 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 sistêmica. No estado de equilíbrio, o dehidro-aripiprazol, o metabolito ativo, representa cerca de 40 % da AUC do aripiprazol no plasma.

Eliminação

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

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

Após uma dose oral única de aripiprazol marcado com 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.

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.

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.

Tabagismo

A avaliação da farmacocinética populacional não revelou evidência de efeitos clinicamente significativos do tabagismo na farmacocinética do aripiprazol.

Raça

A avaliação da farmacocinética populacional não revelou evidência de diferenças relacionadas com a raça 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 não revelam 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/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 reações adversas 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

Aripiprazol Sandoz 5 mg comprimidos

Lactose mono-hidratada

Amido de milho

Celulose microcristalina

Hidroxipropilcelulose

Estearato de magnésio

Laca aluminica de carmim de indigo (E132)

Aripiprazol Sandoz 10 mg comprimidos

Lactose mono-hidratada

Amido de milho

Celulose microcristalina

Hidroxipropilcelulose

Estearato de magnésio
Óxido de ferro vermelho (E172)

Aripiprazol Sandoz 15 mg comprimidos

Lactose mono-hidratada

Amido de milho

Celulose microcristalina

Hidroxipropilcelulose

Estearato de magnésio

Óxido de ferro amarelo (E172)

Aripiprazol Sandoz 20 mg comprimidos

Lactose mono-hidratada

Amido de milho

Celulose microcristalina

Hidroxipropilcelulose

Estearato de magnésio

Aripiprazol Sandoz 30 mg comprimidos

Lactose mono-hidratada

Amido de milho

Celulose microcristalina

Hidroxipropilcelulose

Estearato de magnésio

Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Aripiprazol Sandoz 5 mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg comprimidos

Após a primeira abertura do frasco: 3 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Aripiprazol Sandoz 5 mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg comprimidos

Condições de conservação após primeira abertura do frasco, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de alumínio//alumínio.

Aripiprazol Sandoz 5 mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg comprimidos

Recipiente para comprimidos (frasco) de PEAD contendo um excicante de sílica gel e um tampão de poliéster.

Apresentações:

Aripiprazol Sandoz 5 mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg comprimidos

Embalagens blister em embalagens exteriores: 10, 14, 16, 28, 30, 35, 56, 70 comprimidos

Embalagens blister (dose unitária) em embalagens exteriores: 14x1, 28x1, 49x1, 56x1, 98x1 comprimido

Frascos em embalagens exteriores: 100 comprimidos

Aripiprazol Sandoz 20 mg comprimidos

Embalagens blister em embalagens exteriores: 14, 28, 49, 56, 98 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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Áustria

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

Aripiprazol Sandoz 5 mg comprimidos

EU/1/15/1029/001 (10 comprimidos)
EU/1/15/1029/002 (14 comprimidos)
EU/1/15/1029/003 (16 comprimidos)
EU/1/15/1029/004 (28 comprimidos)
EU/1/15/1029/005 (30 comprimidos)
EU/1/15/1029/006 (35 comprimidos)
EU/1/15/1029/007 (56 comprimidos)
EU/1/15/1029/008 (70 comprimidos)
EU/1/15/1029/009 (14 x 1 comprimidos)
EU/1/15/1029/010 (28 x 1 comprimidos)
EU/1/15/1029/011 (49 x 1 comprimidos)
EU/1/15/1029/012 (56 x 1 comprimidos)
EU/1/15/1029/013 (98 x 1 comprimidos)
EU/1/15/1029/014 (100 comprimidos)

Aripiprazol Sandoz 10 mg comprimidos

EU/1/15/1029/015 (10 comprimidos)
EU/1/15/1029/016 (14 comprimidos)
EU/1/15/1029/017 (16 comprimidos)
EU/1/15/1029/018 (28 comprimidos)
EU/1/15/1029/019 (30 comprimidos)
EU/1/15/1029/020 (35 comprimidos)
EU/1/15/1029/021 (56 comprimidos)
EU/1/15/1029/022 (70 comprimidos)
EU/1/15/1029/023 (14 x 1 comprimidos)
EU/1/15/1029/024 (28 x 1 comprimidos)
EU/1/15/1029/025 (49 x 1 comprimidos)
EU/1/15/1029/026 (56 x 1 comprimidos)
EU/1/15/1029/027 (98 x 1 comprimidos)
EU/1/15/1029/028 (100 comprimidos)

Aripiprazol Sandoz 15 mg comprimidos

EU/1/15/1029/029 (10 comprimidos)
EU/1/15/1029/030 (14 comprimidos)
EU/1/15/1029/031 (16 comprimidos)

EU/1/15/1029/032 (28 comprimidos)
EU/1/15/1029/033 (30 comprimidos)
EU/1/15/1029/034 (35 comprimidos)
EU/1/15/1029/035 (56 comprimidos)
EU/1/15/1029/036 (70 comprimidos)
EU/1/15/1029/037 (14 x 1 comprimidos)
EU/1/15/1029/038 (28 x 1 comprimidos)
EU/1/15/1029/039 (49 x 1 comprimidos)
EU/1/15/1029/040 (56 x 1 comprimidos)
EU/1/15/1029/041 (98 x 1 comprimidos)
EU/1/15/1029/042 (100 comprimidos)

Aripiprazol Sandoz 20 mg comprimidos

EU/1/15/1029/043 (14 comprimidos)
EU/1/15/1029/044 (28 comprimidos)
EU/1/15/1029/045 (49 comprimidos)
EU/1/15/1029/046 (56 comprimidos)
EU/1/15/1029/047 (98 comprimidos)

Aripiprazol Sandoz 30 mg comprimidos

EU/1/15/1029/048 (10 comprimidos)
EU/1/15/1029/049 (14 comprimidos)
EU/1/15/1029/050 (16 comprimidos)
EU/1/15/1029/051 (28 comprimidos)
EU/1/15/1029/052 (30 comprimidos)
EU/1/15/1029/053 (35 comprimidos)
EU/1/15/1029/054 (56 comprimidos)
EU/1/15/1029/055 (70 comprimidos)
EU/1/15/1029/056 (14 x 1 comprimidos)
EU/1/15/1029/057 (28 x 1 comprimidos)
EU/1/15/1029/058 (49 x 1 comprimidos)
EU/1/15/1029/059 (56 x 1 comprimidos)
EU/1/15/1029/060 (98 x 1 comprimidos)
EU/1/15/1029/061 (100 comprimidos)

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

Data da primeira autorização: 20 Agosto 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Eslovénia

Lek S.A.
ul. Domaniewska 50 C
02-672 Warszawa
Polónia

S.C. Sandoz, S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
Târgu Mureş 540472
Roménia

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA FRASCO E RÓTULO PARA FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Sandoz 5 mg comprimidos MG
aripiprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 5 mg de aripiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: lactose mono-hidratada.
Ver o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

100 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Utilizar no período de 3 meses após a primeira abertura.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Áustria

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

EU/1/15/1029/014

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Embalagem exterior: aripiprazol sandoz #5 mg genérico

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

[Apenas cartonagem para o frasco:]

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

[Apenas cartonagem para o frasco:]

PC: {número}

SN: {número}

NN: {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGENS “BLISTER”

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Sandoz 5 mg comprimidos MG
aripiprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 5 mg de aripiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: lactose mono-hidratada.
Ver o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

10 comprimidos
14 comprimidos
16 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
35 comprimidos
56 comprimidos
70 comprimidos

14 x 1 comprimido
28 x 1 comprimido
49 x 1 comprimido
56 x 1 comprimido
98 x 1 comprimido

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Áustria

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

EU/1/15/1029/001 10 comprimidos
EU/1/15/1029/002 14 comprimidos
EU/1/15/1029/003 16 comprimidos
EU/1/15/1029/004 28 comprimidos
EU/1/15/1029/005 30 comprimidos
EU/1/15/1029/006 35 comprimidos
EU/1/15/1029/007 56 comprimidos
EU/1/15/1029/008 70 comprimidos
EU/1/15/1029/009 14 x 1 comprimidos
EU/1/15/1029/010 28 x 1 comprimidos
EU/1/15/1029/011 49 x 1 comprimidos
EU/1/15/1029/012 56 x 1 comprimidos
EU/1/15/1029/013 98 x 1 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

aripripazol sandoz #5 mg genérico

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}

SN: {número}

NN: {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGENS “BLISTER”

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Sandoz 5 mg comprimidos
aripiprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sandoz GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA FRASCO E RÓTULO PARA FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Sandoz 10 mg comprimidos MG
aripiprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de aripiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: lactose mono-hidratada.
Ver o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

100 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Utilizar no período de 3 meses após a primeira abertura.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO

UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Áustria

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

EU/1/15/1029/028

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Embalagem exterior: aripiprazol sandoz #10 mg genérico

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

[Apenas cartonagem para o frasco:]

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

[Apenas cartonagem para o frasco:]

PC: {número}

SN: {número}

NN: {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGEM “BLISTER”

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Sandoz 10 mg comprimidos MG
aripiprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de aripiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: lactose mono-hidratada.
Ver o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

10 comprimidos
14 comprimidos
16 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
35 comprimidos
56 comprimidos
70 comprimidos

14 x 1 comprimido
28 x 1 comprimido
49 x 1 comprimido
56 x 1 comprimido
98 x 1 comprimido

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Áustria

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

EU/1/15/1029/015 10 comprimidos
EU/1/15/1029/016 14 comprimidos
EU/1/15/1029/017 16 comprimidos
EU/1/15/1029/018 28 comprimidos
EU/1/15/1029/019 30 comprimidos
EU/1/15/1029/020 35 comprimidos
EU/1/15/1029/021 56 comprimidos
EU/1/15/1029/022 70 comprimidos
EU/1/15/1029/023 14 x 1 comprimidos
EU/1/15/1029/024 28 x 1 comprimidos
EU/1/15/1029/025 49 x 1 comprimidos
EU/1/15/1029/026 56 x 1 comprimidos
EU/1/15/1029/027 98 x 1 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

aripripazol sandoz #10 mg genérico

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}

SN: {número}

NN: {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGENS “BLISTER”

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Sandoz 10 mg comprimidos
aripiprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sandoz GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA FRASCO E RÓTULO PARA FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Sandoz 15 mg comprimidos MG
aripiprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 15 mg de aripiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: lactose mono-hidratada.
Ver o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

100 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Utilizar no período de 3 meses após a primeira abertura.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Áustria

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

EU/1/15/1029/042

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Embalagem exterior: aripiprazol sandoz #15 mg genérico

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

[Apenas cartonagem para o frasco:]

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

[Apenas cartonagem para o frasco:]

PC: {número}

SN: {número}

NN: {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGEM “BLISTER”

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Sandoz 15 mg comprimidos MG
aripiprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 15 mg de aripiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: lactose mono-hidratada.
Ver o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

10 comprimidos
14 comprimidos
16 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
35 comprimidos
56 comprimidos
70 comprimidos

14 x 1 comprimido
28 x 1 comprimido
49 x 1 comprimido
56 x 1 comprimido
98 x 1 comprimido

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Áustria

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

EU/1/15/1029/029 10 comprimidos
EU/1/15/1029/030 14 comprimidos
EU/1/15/1029/031 16 comprimidos
EU/1/15/1029/032 28 comprimidos
EU/1/15/1029/033 30 comprimidos
EU/1/15/1029/034 35 comprimidos
EU/1/15/1029/035 56 comprimidos
EU/1/15/1029/036 70 comprimidos
EU/1/15/1029/037 14 x 1 comprimidos
EU/1/15/1029/038 28 x 1 comprimidos
EU/1/15/1029/039 49 x 1 comprimidos
EU/1/15/1029/040 56 x 1 comprimidos
EU/1/15/1029/041 98 x 1 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

aripripazol sandoz #15 mg genérico

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}

SN: {número}

NN: {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGENS “BLISTER”

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Sandoz 15 mg comprimidos
aripiprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sandoz GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGENS “BLISTER”****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aripiprazol Sandoz 20 mg comprimidos
aripiprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 20 mg de aripiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: lactose mono-hidratada.
Ver o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

14 comprimidos
28 comprimidos
49 comprimidos
56 comprimidos
98 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Áustria

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

EU/1/15/1029/043 14 comprimidos
EU/1/15/1029/044 28 comprimidos
EU/1/15/1029/045 49 comprimidos
EU/1/15/1029/046 56 comprimidos
EU/1/15/1029/047 98 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

aripiprazol sandoz #20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGENS “BLISTER”

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Sandoz 20 mg comprimidos
aripiprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sandoz GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA FRASCO E RÓTULO PARA FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Sandoz 30 mg comprimidos MG
aripiprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 30 mg de aripiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: lactose mono-hidratada.
Ver o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

100 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Utilizar no período de 3 meses após a primeira abertura.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Áustria

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

EU/1/15/1029/061

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Embalagem exterior: aripiprazol sandoz #30 mg genérico

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

[Apenas cartonagem para o frasco:]

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

[Apenas cartonagem para o frasco:]

PC: {número}

SN: {número}

NN: {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGEM “BLISTER”****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aripiprazol Sandoz 30 mg comprimidos MG
aripiprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 30 mg de aripiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: lactose mono-hidratada.
Ver o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

10 comprimidos
14 comprimidos
16 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
35 comprimidos
56 comprimidos
70 comprimidos

14 x 1 comprimido
28 x 1 comprimido
49 x 1 comprimido
56 x 1 comprimido
98 x 1 comprimido

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Áustria

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

EU/1/15/1029/048 10 comprimidos
EU/1/15/1029/049 14 comprimidos
EU/1/15/1029/050 16 comprimidos
EU/1/15/1029/051 28 comprimidos
EU/1/15/1029/052 30 comprimidos
EU/1/15/1029/053 35 comprimidos
EU/1/15/1029/054 56 comprimidos
EU/1/15/1029/055 70 comprimidos
EU/1/15/1029/056 14 x 1 comprimidos
EU/1/15/1029/057 28 x 1 comprimidos
EU/1/15/1029/058 49 x 1 comprimidos
EU/1/15/1029/059 56 x 1 comprimidos
EU/1/15/1029/060 98 x 1 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

aripripazol sandoz #30 mg genérico

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}

SN: {número}

NN: {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGENS “BLISTER”

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Sandoz 30 mg comprimidos
aripiprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sandoz GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Aripiprazol Sandoz 5 mg comprimidos
Aripiprazol Sandoz 10 mg comprimidos
Aripiprazol Sandoz 15 mg comprimidos
Aripiprazol Sandoz 20 mg comprimidos
Aripiprazol Sandoz 30 mg comprimidos

aripiprazol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Aripiprazol Sandoz e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Aripiprazol Sandoz
3. Como tomar Aripiprazol Sandoz
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Aripiprazol Sandoz
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Aripiprazol Sandoz e para que é utilizado

Aripiprazol Sandoz contém a substância ativa aripiprazol e pertence a um grupo de medicamentos chamados antipsicóticos. É utilizado no tratamento de doentes adultos e adolescentes de idade igual ou superior a 15 anos que sofrem de uma doença caracterizada por sintomas tais como ouvir, ver ou sentir coisas que não existem, desconfiança, juízos errados, discurso e comportamento incoerentes e apatia emocional. As pessoas neste estado podem também sentir-se deprimidas, culpadas, ansiosas ou tensas.

Aripiprazol Sandoz é utilizado no tratamento de adultos e adolescentes de idade igual ou superior a 13 anos que sofrem de uma condição com sintomas tais como sentir-se "eufórico", ter uma energia excessiva, necessidade de dormir muito menos do que o habitual, falar muito depressa com ideias muito rápidas e algumas vezes irritabilidade grave. Nos doentes adultos que responderam ao tratamento com Aripiprazol Sandoz também previne que esta condição volte a surgir.

2. O que precisa de saber antes de tomar Aripiprazol Sandoz

Não tome Aripiprazol Sandoz

- se tem alergia ao aripiprazol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Aripiprazol Sandoz.

Foram notificados pensamentos e comportamentos suicidas durante o tratamento com aripiprazol. Informe de imediato o seu médico se lhe ocorrer algum pensamento ou sensação no sentido de fazer mal a si próprio(a).

Antes do tratamento com Aripiprazol Sandoz, informe o seu médico se sofrer de:

- valores do açúcar no sangue elevados (caracterizado por sintomas como sede excessiva, urinar grandes quantidades de urina, aumento do apetite e sensação de fraqueza) ou antecedentes familiares de diabetes
- crises (convulsões), pois o seu médico poderá querer realizar uma monitorização mais cuidada;
- movimentos musculares involuntários, irregulares, especialmente na face
- doenças cardiovasculares (doenças do coração e circulação), antecedentes familiares de doença cardiovascular, acidente vascular cerebral ou “mini” acidente vascular cerebral, pressão arterial alterada
- coágulos sanguíneos, ou antecedentes familiares de coágulos sanguíneos, porque os antipsicóticos foram associados à formação de coágulos sanguíneos
- experiência prévia com hábitos de jogo excessivo

Se estiver a ganhar peso, a desenvolver movimentos pouco comuns, a sentir sonolência que interfere com as suas atividades diárias normais, se tiver dificuldades em engolir ou sintomas alérgicos, informe o seu médico.

Se for um doente idoso que tenha demência (perda de memória e de outras faculdades mentais), o seu médico deverá ser informado por si ou pelo seu prestador de cuidados de saúde/familiar caso tenha tido um acidente vascular cerebral ou um acidente vascular cerebral ligeiro.

Informe o seu médico de imediato se tiver qualquer pensamento ou vontade de se magoar a si próprio. Foram notificados pensamentos e comportamentos suicidas durante o tratamento com aripiprazol.

Informe o seu médico de imediato se sofrer de rigidez muscular ou inflexibilidade com febre elevada, transpiração, estado mental alterado, ou batimento do coração muito rápido ou irregular.

Informe o seu médico se você, ou o seu familiar/ cuidador, notarem que está a desenvolver ânsia ou desejo de se comportar de formas que não são comuns em si e que não consegue resistir ao apelo, impulso ou tentação de realizar certas atividades que o poderiam prejudicar a si ou aos outros. Estes são chamados distúrbios do controlo de impulsos e podem incluir comportamentos tais como o jogo viciante, excessiva ingestão de alimentos ou excessivo gasto de dinheiro, preocupação ou desejo sexual anormalmente elevados, com aumento de pensamentos ou sentimentos sexuais.

O seu médico poderá ter de interromper ou ajustar a sua dose.

Aripiprazol pode provocar sonolência, queda da tensão arterial ao levantar-se, tonturas e alterações na sua capacidade de se mover e equilibrar, o que pode levar a quedas. Deve ter cuidado, particularmente se for idoso ou se tiver alguma debilidade.

Crianças e adolescentes

Não utilize este medicamento em crianças e adolescentes com menos de 13 anos de idade. Não se sabe se é seguro e eficaz nestes doentes.

Outros medicamentos e Aripiprazol Sandoz

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Medicamentos para diminuir a pressão arterial: Aripiprazol Sandoz pode aumentar o efeito de medicamentos usados para diminuir a pressão arterial. Informe o seu médico se tomar medicamentos para controlar a pressão arterial.

Se está a tomar Aripiprazol Sandoz com alguns medicamentos pode implicar que o seu médico altere a sua dose de Aripiprazol Sandoz ou dos outros medicamentos. É particularmente importante referir os seguintes medicamentos ao seu médico:

- medicamentos para corrigir o ritmo cardíaco (tais como a quinidina, amiodarona, flecainida);
- antidepressivos ou medicamentos à base de plantas utilizados para tratar depressão e ansiedade (tais como fluoxetina, paroxetina, venlafaxina, Hipericão);
- medicamentos antifúngicos (tais como cetoconazol, itraconazol);

- certos medicamentos para o tratamento da infeção por VIH (tais como inibidores da protease, por exemplo, indinavir, ritonavir);
- anticonvulsivos utilizados para tratar a epilepsia (tais como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital);
- certos antibióticos utilizados para tratar a tuberculose (rifabutina, rifampicina).

Estes medicamentos podem aumentar o risco de efeitos secundários ou reduzir o efeito do Aripiprazol Sandoz; se sentir algum sintoma que não seja usual ao tomar qualquer destes medicamentos em conjunto com Aripiprazol Sandoz, deverá consultar o seu médico.

Os medicamentos que aumentam o nível de serotonina são tipicamente utilizados em condições que incluem depressão, perturbação de ansiedade generalizada, perturbação obsessiva compulsiva (POC) e fobia social, assim como enxaqueca e dor:

- triptanos, tramadol e triptofano utilizados em condições que incluem depressão, ansiedade generalizada, perturbação obsessiva compulsiva (POC) e fobia social, assim como enxaqueca e dor;
- ISRS (tais como paroxetina e fluoxetina) utilizados na depressão, POC, pânico e ansiedade;
- outros antidepressivos (tais como venlafaxina e triptofano) utilizados na depressão profunda;
- tricíclicos (tais como clomipramina e amitriptilina) utilizados na depressão;
- hipericão (*Hypericum perforatum*) utilizado como medicamento à base de plantas para depressão ligeira;
- analgésicos (tais como tramadol e petidina) utilizados no alívio da dor;
- triptanos (tais como sumatriptano e zolmitriptano) utilizados no tratamento da enxaqueca.

Estes medicamentos podem aumentar o risco de efeitos secundários; se sentir algum sintoma que não seja usual ao tomar qualquer destes medicamentos em conjunto com Aripiprazol Sandoz, deverá consultar o seu médico.

Aripiprazol Sandoz com alimentos, bebidas e álcool

Este medicamento pode ser tomado independentemente das refeições.
As bebidas alcoólicas devem ser evitadas.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Em recém-nascidos cujas mães utilizaram comprimidos de Aripiprazol Sandoz no último trimestre de gravidez (últimos três meses) podem ocorrer os seguintes sintomas: tremor, rigidez e/ou fraqueza muscular, sonolência, agitação, problemas respiratórios e dificuldades na alimentação. Se o seu bebé desenvolver algum destes sintomas pode ser necessário contactar o seu médico.

Se estiver a tomar Aripiprazol Sandoz, o seu médico discutirá consigo se deverá amamentar, considerando o benefício que a terapêutica terá para si e o benefício que a amamentação terá para o seu bebé. Não deverá fazer ambas. Fale com o seu médico sobre a melhor forma de alimentar o seu bebé se estiver a ser tratada com este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Podem ocorrer tonturas e problemas de visão durante o tratamento com este medicamento (ver secção 4). Tal deve ser tido em consideração em casos em que é necessário um estado de alerta total, por exemplo, na condução de veículos ou na utilização de máquinas.

Aripiprazol Sandoz contém lactose

Se foi informado pelo seu médico de que é intolerante a alguns açúcares, deverá contactá-lo antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Aripiprazol Sandoz comprimidos

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada para adultos é de 15 mg uma vez por dia. No entanto, o seu médico pode prescrever uma dose inferior ou superior, até ao máximo de 30 mg uma vez por dia.

Utilização em crianças e adolescentes

De modo a iniciar o tratamento com uma dose baixa, poderá usar uma formulação alternativa (solução oral- líquido) mais adequada do que comprimidos Aripiprazol Sandoz. A dose pode ser aumentada gradualmente até à **dose recomendada para adolescentes de 10 mg uma vez por dia.** No entanto, o seu médico pode prescrever uma dose inferior ou superior, até ao máximo de 30 mg uma vez por dia.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que o efeito de Aripiprazol Sandoz é demasiado forte ou demasiado fraco.

Tente tomar Aripiprazol Sandoz todos os dias sempre à mesma hora. Não é importante se toma ou não com alimentos. Tome sempre o comprimido inteiro, engolindo-o com um pouco de água.

Mesmo que se sinta melhor, não altere nem interrompa a dose diária de Aripiprazol Sandoz sem consultar primeiro o seu médico.

Se tomar mais Aripiprazol Sandoz comprimidos do que deveria

Caso se aperceba de que tomou mais Aripiprazol Sandoz do que o seu médico lhe recomendou (ou se outra pessoa tomou algum do seu Aripiprazol Sandoz), contacte o seu médico de imediato. Caso não consiga contactar o seu médico, dirija-se para o hospital mais próximo e leve a embalagem do medicamento.

Os doentes que tomaram uma dose excessiva de aripiprazol apresentaram os seguintes sintomas:

- batimento rápido do coração, agitação/agressividade, problemas com o discurso;
- movimentos pouco usuais (especialmente da face ou da língua) e redução do nível de consciência.

Outros sintomas poderão incluir:

- confusão aguda, convulsões (epilepsia), coma, uma combinação de febre, respiração rápida, transpiração;
- rigidez muscular e sonolência ou apatia, respiração mais lenta, sufocamento, pressão sanguínea alta ou baixa, ritmos cardíacos anormais.

Contacte imediatamente o seu médico ou o hospital se experimentar qualquer dos sintomas anteriores.

Caso se tenha esquecido de tomar Aripiprazol Sandoz

Caso se esqueça de uma dose, tome a dose em falta assim que se lembrar, mas não tome duas doses no mesmo dia.

Se parar de tomar Aripiprazol Sandoz

Não interrompa o seu tratamento só porque se sente melhor. É importante que continue a tomar o seu Aripiprazol Sandoz durante o tempo que o seu médico lhe indicou.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se

manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- diabetes mellitus,
- dificuldade em dormir,
- sensação de ansiedade,
- sentir-se agitado e incapaz de ficar quieto, dificuldade em sentar-se quieto,
- movimentos incontrolláveis de contração muscular, espasmos ou contorção, pernas inquietas,
- tremores,
- dores de cabeça
- cansaço,
- sonolência,
- atordoamento,
- visão tremida e desfocada,
- defecar menos vezes ou com dificuldade,
- indigestão,
- má disposição,
- maior produção de saliva do que o normal,
- vômitos,
- sensação de cansaço.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- níveis sanguíneos da hormona prolactina aumentados,
- demasiado açúcar no sangue,
- depressão,
- interesse sexual alterado ou aumentado,
- movimentos incontrolláveis da boca, língua e membros (discinesia tardia),
- afeção muscular causando movimentos de torção (dystonia),
- visão dupla,
- batimentos cardíacos acelerados,
- queda da pressão sanguínea ao levantar, que causa tonturas, atordoamento ou desmaio,
- soluços.

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados desde a comercialização do aripiprazol oral mas a frequência da sua ocorrência não é conhecida:

- níveis baixos de glóbulos brancos,
- níveis baixos de plaquetas,
- reação alérgica (por exemplo. inchaço da boca, língua, face e garganta, comichão, urticária),
- aparecimento ou agravamento de diabetes, cetoacidose (cetonas no sangue e na urina) ou coma,
- valores elevados do açúcar no sangue,
- níveis insuficientes de sódio no sangue,
- perda de apetite (anorexia),
- perda de peso,
- aumento de peso,
- pensamentos suicidas, tentativa de suicídio e suicídio,
- sensação de agressividade,
- agitação,
- nervosismo,
- combinação de febre, rigidez muscular, respiração acelerada, transpiração, redução da consciência e alterações súbitas da pressão arterial e da frequência cardíaca, desmaio (síndrome neuroléptica maligna),
- convulsões,

- síndrome serotoninérgica (uma reação que pode causar sentimentos de grande felicidade, sonolência, descoordenação motora, inquietação, sensação de embriaguez, febre, transpiração ou rigidez muscular),
 - alteração da fala,
 - fixação dos globos oculares numa posição,
 - morte súbita inexplicável,
 - batimento cardíaco irregular com risco para a vida,
 - ataque cardíaco,
 - batimento cardíaco mais lento,
 - coágulos sanguíneos nas veias, especialmente nas pernas (sintomas incluem inchaço, dor e vermelhidão na perna), que se podem deslocar pelos vasos sanguíneos até aos pulmões causando dor no peito e dificuldade em respirar (se detetar algum destes sintomas, procure aconselhamento médico de imediato),
 - pressão arterial elevada,
 - desmaio,
 - inalação acidental de alimentos com risco de pneumonia (infecção do pulmão),
 - espasmo (contração involuntária) dos músculos em volta da caixa vocal,
 - inflamação do pâncreas,
 - dificuldade em engolir,
 - diarreia,
 - desconforto abdominal,
 - desconforto do estômago,
 - insuficiência do fígado,
 - inflamação do fígado,
 - amarelecimento da pele e da zona branca dos olhos,
 - notificações de alteração nos valores dos testes laboratoriais da função hepática,
 - erupção cutânea
 - sensibilidade à luz,
 - calvície,
 - transpiração excessiva,
 - degradação anormal do músculo que pode dar origem a problemas dos rins,
 - dor muscular,
 - rigidez,
 - perda involuntária de urina (incontinência),
 - dificuldade em urinar,
 - sintomas de privação em bebés recém-nascidos em caso da exposição durante a gravidez,
 - ereção prolongada e/ou dolorosa,
 - dificuldade em controlar a temperatura corporal ou elevação da temperatura corporal,
 - dor no peito,
 - inchaço das mãos, tornozelos ou pés,
 - em análises sanguíneas: aumento ou flutuação do açúcar no sangue, aumento da hemoglobina glicosilada,
 - incapacidade de resistir ao impulso, apelo ou tentação de realizar certas atividades que o poderiam prejudicar a si ou aos outros, que podem incluir:
 - forte impulso para jogar excessivamente, apesar de sérias consequências pessoais ou familiares,
 - interesse sexual alterado ou aumentado e comportamentos de preocupação significativa para si ou para outros, por exemplo, um aumento do impulso sexual,
 - compras e gastos excessivos ou incontroláveis,
 - compulsão alimentar periódica (comer grandes quantidades de alimentos num curto período de tempo) ou ingestão compulsiva (comer mais alimentos do que o normal e mais do que necessita para satisfazer a sua fome),
 - uma tendência para deambular (andar sem destino certo).
- Informe o seu médico se apresentar qualquer um destes comportamentos; ele vai avaliar formas de gerir ou reduzir os sintomas.

Em doentes idosos com demência foram comunicados mais casos fatais durante a terapêutica com

aripiprazol. Adicionalmente, foram notificados casos de acidente vascular cerebral ou acidente vascular cerebral ligeiro.

Efeitos secundários adicionais em crianças e adolescentes

Os adolescentes de idade igual ou superior a 13 anos apresentaram efeitos secundários semelhantes em frequência e tipo aos observados nos adultos, com exceção de sonolência, contrações ou espasmos musculares incontroláveis, agitação e cansaço que foram muito frequentes (mais do que 1 em cada 10 doentes) e de dor abdominal alta, boca seca, ritmo cardíaco aumentado, aumento de peso, apetite aumentado, espasmos musculares, movimentos incontroláveis dos membros e sensação de tonturas, especialmente quando se levantam de uma posição deitada ou sentada, que foram frequentes (mais do que 1 em cada 100 doentes).

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente ao Infarmed I.P. através dos contactos abaixo. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

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

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar Aripiprazol Sandoz

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister, no frasco e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Utilizar no período de 3 meses após a primeira abertura do frasco.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Aripiprazol Sandoz

Aripiprazol Sandoz 5 mg comprimidos

- A substância ativa é o aripiprazol. Cada comprimido contém 5 mg de aripiprazol.
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, amido de milho, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, estearato de magnésio, laca aluminica de carmim de índigo (E132).

Aripiprazol Sandoz 10 mg comprimidos

- A substância ativa é o aripiprazol. Cada comprimido contém 10 mg de aripiprazol.
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, amido de milho, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, estearato de magnésio, óxido de ferro vermelho (E172).

Aripiprazol Sandoz 15 mg comprimidos

- A substância ativa é o aripiprazol. Cada comprimido contém 15 mg de aripiprazol.
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, amido de milho, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, estearato de magnésio, óxido de ferro amarelo.

Aripiprazol Sandoz 20 mg comprimidos

- A substância ativa é o aripiprazol. Cada comprimido contém 20 mg de aripiprazol.
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, amido de milho, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, estearato de magnésio.

Aripiprazol Sandoz 30 mg comprimidos

- A substância ativa é o aripiprazol. Cada comprimido contém 30 mg de aripiprazol.
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, amido de milho, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, estearato de magnésio, óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspeto de Aripiprazol Sandoz e conteúdo da embalagem

Aripiprazol Sandoz 5 mg comprimidos

Aripiprazol Sandoz 5 mg comprimidos são comprimidos redondos, mosqueados, de cor azul, com um diâmetro aproximado de 6,0 mm, com a gravação "SZ" numa face e "444" na outra face.

Aripiprazol Sandoz 10 mg comprimidos

Aripiprazol Sandoz 10 mg comprimidos são comprimidos redondos, mosqueados, cor-de-rosa, com um diâmetro aproximado de 6,0 mm, com a gravação "SZ" numa face e "446" na outra face.

Aripiprazol Sandoz 15 mg comprimidos

Aripiprazol Sandoz 15 mg são comprimidos redondos, mosqueados, de cor amarela, com um diâmetro aproximado de 7,0 mm, com a gravação "SZ" numa face e "447" na outra face.

Aripiprazol Sandoz 20 mg comprimidos

Aripiprazol Sandoz 20 mg são comprimidos redondos, de cor branca, com um diâmetro aproximado de 7,8 mm, com a gravação "SZ" numa face e "448" na outra face.

Aripiprazol Sandoz 30 mg comprimidos

Aripiprazol Sandoz 30 mg são comprimidos redondos, mosqueados, cor-de-rosa, com um diâmetro aproximado de 9,0 mm, com a gravação "SZ" numa face e "449" na outra face.

Os comprimidos de 5 mg, 10 mg, 15 mg e 30 mg são acondicionados nas seguintes apresentações: Blisters de alumínio//alumínio acondicionadas em embalagens exteriores contendo 10, 14, 16, 28, 30, 35, 56 e 70 comprimidos.

Blisters de alumínio//alumínio (dose unitária) acondicionadas em embalagens exteriores contendo 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1 ou 98 x 1 comprimidos.

Frasco de PEAD contendo um excicante de sílica gel e um tampão de poliéster acondicionado em embalagens exteriores contendo 100 comprimidos.

Os comprimidos de 20 mg são acondicionados em blisters de alumínio//alumínio acondicionadas em embalagens exteriores contendo 14, 28, 49, 56 e 98 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10

6250 Kundl
Áustria

Fabricante

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Eslovénia

S.C. Sandoz, S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
Târgu Mureş 540472
Roménia

Lek S.A.
ul. Domaniewska 50 C
02-672 Warszawa
Polónia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97
regaff.belgium@sandoz.com

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialas
Šeimyniškių 3A,
LT 09312 Vilnius
Tel: +370 5 26 36 037
Info.lithuania@sandoz.com

България

Regulatory Affairs Department
Representative Office Sandoz d.d.
55 Nikola Vapzarov blvd.
Building 4, floor 4
1407 Sofia, Bulgaria
Тел.: + 359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97
regaff.belgium@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00 Praha 4 - Nusle

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Tel: +420 225 775 111
office.cz@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
variations.nordic@sandoz.com

Malta

Medical Logistics Ltd.
ADC Building, Triq L-Esportaturi
Mriehel, BKR 3000
Malta
Tel: +356 2277 8000
mgatt@medicallogisticsltd.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestrasse 25

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22

D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908 0
E-mail: service@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt105
EE-11312 Tallinn
Tel.: +372 665 2400
Info.ee@sandoz.com

Ελλάδα

Novartis (Hellas) S.A.C.I.
Εθνική Οδός Νο 1 (12ο km)
Μεταμόρφωση
GR-144 51 Αθήνα
Τηλ: +30210 2811712

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/Serrano Galvache, N°56
28033 Madrid
Spain
Tel: +34 900 456 856
registros.spain@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49 avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: + 33 1 4964 4800

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10000 Zagreb
Tel: + 385 1 2353111
e-mail: upit.croatia@sandoz.com

Ireland

Rowex Ltd.,
Bantry, Co. Cork,
Ireland.
Tel: + 353 27 50077
e-mail: reg@rowa-pharma.ie

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmörk
Tlf: + 45 6395 1000

NL-1327 AH Almere
Tel: +31 36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
variations.nordic@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50C
02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 209 70 00
biuro.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E
Taguspark
2740-255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 00

România

S.C. Sandoz Pharma Services S.R.L.
Calea Floreasca nr. 169A,
Cladirea A, etaj 1, sector 1,
Bucureşti

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika

Sandoz d.d. organizačná zložka
Žižkova 22B
SK-811 02 Bratislava
Tel: + 421 2 48 200 600
info@sandoz.sk

variations.nordic@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A
Largo Umberto Boccioni 1
I - 21040 Origgio/VA
Tel: + 39 02 96541

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 K  penhamina S
Tanska
Tlf: + 45 6395 1000
variations.nordic@sandoz.com

Κ  πος

Panayiotis Hadjigeorgiou
31 Yildiz Street, 3042
CY-000 00 Town: Limassol
Τηλ: 00357 25372425
hapanicos@cytanet.com.cy

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 K  penhamn S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
variations.nordic@sandoz.com

Latvija

Sandoz d.d P  rst  vniec  ba Latvij  
K.Valdem  ra iela 33-30
R  ga, LV1010
Tel: + 371 67892006

United Kingdom

Sandoz Limited
Frimley Business Park
Camberley, GU16 7SR, UK
Tel: + 44 1276 698020
uk.regaffairs@sandoz.com

Este folheto foi revisto pela   ltima vez em {MM/AAAA}

Outras fontes de informa  o

Est   dispon  vel informa  o pormenorizada sobre este medicamento no s  tio da internet da Ag  ncia Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS
AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para aripiprazol, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Queda: Apesar de os dados disponíveis não fornecerem evidência suficiente para apoiar uma relação causal clara entre aripiprazol e este RAM, foram identificados 507 casos que reportaram 518 acontecimentos de queda associados a Abilify. Os 518 acontecimentos incluíram 291 acontecimentos graves dos quais 31 foram fatais. 87 casos apresentavam uma história clínica de fatores de risco de confundibilidade, tais como perturbações do equilíbrio, perda de consciência, síncope, sonolência, perturbação extrapiramidal, fratura femoral, dependência de álcool, bloqueio de ramo, osteoporose, artroplastia do joelho, intervenção cirúrgica de fusão espinal, acidente rodoviário, queda, acidente isquémico transitório, acidente vascular cerebral, lesão traumática da cabeça e demência com corpos de Lewy e a terapêutica concomitante com risperidona, fumarato de quetiapina, clonazepam, Latuda, valium foi um fator de confundibilidade em 172 casos.

Para além disso, há alguma evidência, baseada na literatura científica, de que a utilização de antipsicóticos (mesmo antipsicóticos de segunda geração como aripiprazol) está associada a um aumento do risco de quedas e fraturas, especialmente na população mais idosa. Adicionalmente, sabe-se que a utilização de aripiprazol está associada com outras RAM que podem predispor a quedas, tais como sonolência, sedação, tonturas ou hipotensão.

O Folheto Informativo nos EUA já contém um aviso de classe relativamente a antipsicóticos desde 2017. Outros antipsicóticos atípicos também já possuem um aviso no RCM na UE.

Neste contexto, e dada a gravidade das consequências das quedas, particularmente em idosos, o PRAC acredita que é recomendável uma atualização do Folheto Informativo com a inclusão de um aviso na secção 4.4 do RCM.

Crise oculogírica: De fontes pós-comercialização, houve 20 notificações de crise oculogírica durante o intervalo (11 graves) e 244 notificações cumulativamente (92 graves). O PSUR para o líder da marca, Abilify e Abilify Maintena, recolhe dados das formulações de libertação imediata e da suspensão de libertação prolongada para injeção. Neste PSUR, há 15 notificações espontâneas de crise oculogírica (8 graves) no intervalo e 223 cumulativamente (78 graves) para as formulações orais, comparativamente a 5 notificações espontâneas de crise oculogírica (3 graves) no intervalo e 21 cumulativamente (14 graves) para a suspensão de libertação prolongada para injeção. Adicionalmente, na base de dados EudraVigilance, foi encontrado pelo menos um caso com uma reexposição positiva, o que fornece uma associação causal provável entre o uso de aripiprazol e a crise oculogírica. Existem outras 154 notificações espontâneas cumulativas de alteração dos movimentos oculares, das quais 22 foram graves. O RCM de Abilify Maintena suspensão de libertação prolongada para injeção lista a crise oculogírica na secção 4.8 e o FI lista a fixação do globo ocular numa posição como um efeito secundário pouco frequente. Nos restantes medicamentos à base de aripiprazol, a crise oculogírica não se encontra listada. Todas as outras formulações apenas indicam na secção 4.8 que a distonia é um efeito de classe deste medicamento. Encontram-se então

listados diversos sintomas de distonia, incluindo espasmo dos músculos do pescoço, por vezes progredindo para aperto na garganta, dificuldades de deglutição, dificuldades respiratórias e/ou protrusão da língua. Nesta secção, não há menção a alterações dos movimentos oculares. O FI destes medicamentos contém advertências similares relativas a espasmos musculares, dificuldades na deglutição e dificuldades respiratórias, mas mais uma vez sem menção a alterações dos movimentos oculares. Dado que a distonia é um efeito secundário bem conhecido deste medicamento e, dado o grande número de casos notificados, parece provável que aripiprazol possa provocar crise oculogírica. É provável que os profissionais de saúde diagnostiquem a crise oculogírica como distonia, e que assim atribuam este sintoma a aripiprazol; porém, é pouco provável que os doentes associem os movimentos oculares a qualquer efeito secundário listado no FI. Tendo por base os dados disponíveis, esta condição deve ser listada em todas as formulações medicamentosas contendo aripiprazol.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a aripiprazol, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) aripiprazol se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.