

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Zentiva 5 mg comprimidos
Aripiprazol Zentiva 10 mg comprimidos
Aripiprazol Zentiva 15 mg comprimidos
Aripiprazol Zentiva 30 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Aripiprazol Zentiva 5 mg comprimidos

Cada comprimido contém 5 mg de aripiprazol.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 33 mg de lactose (como mono-hidratada).

Aripiprazol Zentiva 10 mg comprimidos

Cada comprimido contém 10 mg de aripiprazol.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 66 mg de lactose (como mono-hidratada).

Aripiprazol Zentiva 15 mg comprimidos

Cada comprimido contém 15 mg de aripiprazol.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 99 mg de lactose (como mono-hidratada).

Aripiprazol Zentiva 30 mg comprimidos

Cada comprimido contém 30 mg de aripiprazol.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 198 mg de lactose (como mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Aripiprazol Zentiva 5 mg comprimidos

Comprimidos redondos brancos ou quase brancos sem revestimento, planos, biselados, gravados com “5” numa das faces e com um diâmetro de aprox. 6 mm.

Aripiprazol Zentiva 10 mg comprimidos

Comprimidos redondos brancos ou quase brancos, sem revestimento, planos, gravados com “10” numa das faces e com uma ranhura de quebra do tipo “snap-tab” na outra com um diâmetro de aprox. 8 mm.

A ranhura do comprimido não se destina à sua divisão.

Aripiprazol Zentiva 15 mg comprimidos

Comprimidos redondos brancos ou quase brancos sem revestimento, planos, biselados, gravados com “15” numa das faces e com um diâmetro de aprox. 8,8 mm.

Aripiprazol Zentiva 30 mg comprimidos

Comprimidos brancos ou quase brancos em forma de cápsula, gravados com “30” numa das faces e com uma ranhura de quebra do tipo “snap-tab” na outra com dimensões aprox. 15,5 x 8 mm.

A ranhura do comprimido não se destina à sua divisão.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

Aripiprazol Zentiva 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 Zentiva é indicado para o tratamento até às 12 semanas de episódios maníacos moderados a graves 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 de Aripiprazol Zentiva 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 Zentiva 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 de Aripiprazol Zentiva 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 de Aripiprazol Zentiva 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 uma forma farmacêutica de aripiprazol apropriada) durante 2 dias, sendo depois titulado 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 Zentiva 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 Zentiva 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 de Aripiprazol Zentiva 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 uma forma farmacêutica de aripiprazol apropriada) durante 2 dias, sendo depois titulado 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 de acontecimentos adversos associados ao aripiprazol. Neste sentido, Aripiprazol Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva no tratamento da esquizofrenia ou de episódios maníacos na perturbação bipolar I não foram estabelecidas em 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 Zentiva destina-se à via oral.

Os comprimidos orodispersíveis podem ser utilizados como alternativa aos comprimidos de Aripiprazol Zentiva para os doentes que têm dificuldade em deglutir Aripiprazol Zentiva comprimidos (ver também secção 5.2).

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Risco de suicídio

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

Afeções cardiovasculares

O aripiprazol deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular conhecida (história de enfarte do miocárdio ou doença cardíaca isquémica, insuficiência cardíaca ou perturbação

da condução), doença cerebrovascular, situações que predispõem os doentes para hipotensão (desidratação, hipovolemia e tratamento com medicamentos anti-hipertensores) ou hipertensão, incluindo acelerada ou maligna.

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

Prolongamento do intervalo QT

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

Discinesia tardia

Nos ensaios clínicos de duração igual ou inferior a um ano, houve notificações pouco frequentes de discinesia emergente com o tratamento durante o tratamento com aripiprazol. 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 agravar-se 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 tensão arterial irregulares, taquicardia, diaforese e arritmia cardíaca). Sinais adicionais podem incluir elevação da creatinafosfocinase, mioglobínúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. No entanto, foram notificadas elevação da creatinafosfocinase 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 ser interrompidos, incluindo 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 quadros associados 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 a 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 a 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 glicose.

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, anomalia da tiroide 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

Foram associadas à utilização de antipsicóticos, incluindo aripiprazol, alterações da motilidade esofágica e aspiração. 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).

Doentes com comorbilidade associada a perturbação de hiperatividade 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 fármacos 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).

Lactose

Aripiprazol Zentiva contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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 o aripiprazol

Um bloqueador do ácido gástrico, o antagonista de H₂ famotidina, reduz a taxa de absorção do aripiprazol, mas este efeito não foi considerado clinicamente relevante.

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

Quinidina e outros inibidores da CYP2D6

Num ensaio clínico em indivíduos saudáveis, um inibidor forte da CYP2D6 (quinidina) aumentou a AUC do aripiprazol em 107 %, enquanto a C_{max} não foi alterada. A AUC e a C_{max} do desidroaripiprazol, 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, conseqüentemente, 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 desidroaripiprazol 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, conseqüentemente, 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 desidroaripiprazol, 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 de outros indutores fortes 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 desidroaripiprazol 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 fármacos serotoninérgicos, tais como os inibidores seletivos da recaptção da serotonina/inibidor selectivo da recaptção da serotonina e da noradrenalina (ISRS/ISRSN), ou com fármacos que se sabe que aumentam as concentrações de aripiprazol (ver secção 4.8).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

Amamentação

Aripiprazol/metabolitos são excretado no leite materno. 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 foram acatisia e náuseas, ocorrendo cada uma em mais de 3 % dos doentes tratados com aripiprazol por via oral.

Lista tabelar de reações adversas

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

Todas as RAM são apresentadas na lista por classes de sistemas de órgãos e frequência; muito frequentes ($\geq 1/10$), 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	Desconhecida
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 alérgico ou urticária)
Doenças endócrinas		Hiperprolactinemia	Coma hiperosmolar diabético Cetoacidose diabética
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diabetes mellitus	Hiperglicemia Prolactinemia diminuída	Hiponatremia Anorexia
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 Nervosismo
Doenças do sistema nervoso	Acatisia Afeção extrapiramidal Tremor Cefaleia Sedação Sonolência Tonturas	Discinesia tardia Distonia Síndrome das pernas inquietas	Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) Convulsão tónico-clónica Síndrome serotoninérgica Distúrbio da fala
Afeções oculares	Visão turva	Diplopia Fotofobia	Crise oculogírica
Cardiopatias		Taquicardia	Morte súbita inexplicável Torsades de pointes Arritmia ventricular Paragem cardíaca

	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecida
			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 Laringoespasmo 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
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupção cutânea Reação de fotossensibilidade Alopecia Hiperidrose Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Rabdomiólise Mialgia Rigidez
Doenças renais e urinárias			Incontinência urinária Retenção urinária
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais			Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Priapismo
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga		Perturbação na regulação da temperatura (por exemplo, hipotermia, pirexia) Dor torácica Edema periférico
Exames complementares de diagnóstico			Peso diminuído Ganho de peso Alanina aminotransferase aumentada Aspartato aminotransferase aumentada Gama-glutamilttransferase aumentada Fosfatase alcalina aumentada QT prolongado

	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecida
			Glicemia aumentada Hemoglobina glicosilada aumentada Flutuação da glicose no sangue Creatinafosfoquinase aumentada

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

Prolactina

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

Parâmetros laboratoriais

As comparações entre o aripiprazol e o placebo quanto às percentagens de doentes com alterações nos parâmetros dos testes laboratoriais de rotina e nos parâmetros lipídicos (ver secção 5.1) potencialmente relevantes para a clínica não revelaram diferenças clinicamente importantes. Foram observadas elevações da creatinafosfoquinase (CPK), 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 a 17 anos de idade) com esquizofrenia, a frequência e o tipo de reações adversas foram semelhantes às 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 notificadas muito frequentemente ($\geq 1/10$), e boca seca, apetite aumentado e hipotensão ortostática foram notificadas 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 notificadas frequentemente ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

No grupo de população de adolescentes com esquizofrenia (13 a 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 a 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 a 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 a 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 através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

Em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização, a sobredosagem aguda apenas com aripiprazol, acidental ou intencional, foi identificada em doentes adultos com doses estimadas notificadas até 1260 mg, sem casos fatais. Os sinais e sintomas potencialmente importantes do ponto de vista médico incluíram letargia, aumento da tensão arterial, 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: Psiclépticos, outros antipsicóticos, código ATC: N05AX12

Mecanismo de ação

Foi proposto que a eficácia do aripiprazol na esquizofrenia e na perturbação bipolar I é mediada através da combinação de agonismo parcial nos recetores dopaminérgicos D₂ e serotoninérgicos 5-HT_{1A} e antagonismo nos recetores serotoninérgicos 5-HT_{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 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} e afinidade moderada para os recetores dopaminérgicos D₄, serotoninérgicos 5-HT_{2C} e 5-HT₇, 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 1228 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 indesejáveis, incluindo PANSS e a Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) mostraram uma melhoria significativa em relação ao haloperidol.

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

Aumento de peso

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

Parâmetros lipídicos

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

Prolactina

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

A incidência de hipoprolactinemia ou diminuição da prolactina sérica em doentes tratados com aripiprazol foi de 0,4 %, comparativamente a 0,02 % para os doentes tratados com placebo. Para os doentes a receber aripiprazol, o tempo mediano até ao aparecimento foi de 30 dias e a duração mediana foi de 194 dias.

Episódios maníacos na Perturbação Bipolar I

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

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

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

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

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

Num ensaio de 52 semanas, controlado com placebo, em doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de perturbação bipolar I em curso, que atingiram remissão sustentada (Young Mania Rating Scale [YMRS] MADRRS com pontuações totais ≤ 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, Clinical Global Impression - Bipolar version (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 observada 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 a 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 a 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 a 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 a 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.

Nas semanas 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 8 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 a 26 semanas com aripiprazol (2 - 15 mg/dia), ou mantiveram tratamento com aripiprazol ou mudaram para placebo durante mais 16 semanas. As taxas de recaída Kaplan-Meier na semana 16 foram de 35 % para o aripiprazol e de 52 % para o placebo; a razão de risco de recaída 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. Durante a fase de estabilização, foram principalmente notificados sintomas extrapiramidais em 17 % dos doentes, tendo o tremor representado 6,5 %.

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

A eficácia do aripiprazol foi estudada em doentes pediátricos com Síndrome de Tourette (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) num estudo aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo, de 8 semanas, utilizando um modelo de grupos de tratamento com base no peso, com dose fixa no intervalo de dose de 5 mg/dia a 20 mg/dia e uma dose inicial de 2 mg. Os doentes tinham entre 7 e 17 anos de idade e apresentaram um valor inicial médio de 30 na pontuação total de tiques (TTS) da Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). O aripiprazol apresentou uma melhoria na alteração da TTS-YGTSS, do valor inicial para a semana 8, de 13,35 para o grupo de dose baixa (5 mg ou 10 mg) e de 16,94 para o grupo de dose elevada (10 mg ou 20 mg), em comparação com uma melhoria de 7,09 no grupo de placebo.

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

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

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o medicamento de referência contendo aripiprazol em um ou mais sub-grupos da população pediátrica no tratamento da esquizofrenia e no tratamento da perturbação bipolar afetiva (ver secção 4.2 para mais informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Distribuição

O aripiprazol distribui-se largamente pelo corpo com um volume de distribuição aparente de 4,9 l/kg, indicando extensa distribuição extravascular. Em concentrações terapêuticas, a ligação do aripiprazol e do desidroaripiprazol 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 desidroaripiprazol, 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 desidroaripiprazol 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.

Hábitos tabágicos

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

Raça

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

Compromisso renal

As características farmacocinéticas do aripiprazol e do desidroaripiprazol 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 desidroaripiprazol, mas o estudo incluiu apenas 3 doentes com cirrose hepática de Classe C, o que é insuficiente para concluir sobre a sua capacidade metabólica.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

Um resultado adicional foi a colelitíase como consequência da precipitação de conjugados sulfato de metabolitos hidroxilados do aripiprazol na bÍlis de macacos após administração oral repetida com 25 a 125 mg/kg/dia (1 a 3 vezes a AUC do estado de equilíbrio média na dose clínica máxima recomendada ou 16 a 81 vezes a dose humana máxima recomendada com base em mg/m²). No entanto, as concentrações de conjugados sulfato de aripiprazol hidroxilado na bÍlis humana na dose proposta mais elevada, 30 mg por dia, não foram superiores a 6 % das concentrações biliares encontradas nos macacos no estudo de 39 semanas e estão bem abaixo (6 %) dos seus limites de solubilidade *in vitro*.

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Crospovidona
Hidroxipropilcelulose
Sílica coloidal anidra
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de OPA/Alu/PVC/Alu (blisters Alu-Alu) acondicionados numa caixa.
Tamanhos de embalagem: 14, 28, 49, 56 ou 98 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

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

Aripiprazol Zentiva 5 mg comprimidos

EU/1/15/1009/001
EU/1/15/1009/002
EU/1/15/1009/003
EU/1/15/1009/004
EU/1/15/1009/005

Aripiprazol Zentiva 10 mg comprimidos

EU/1/15/1009/006
EU/1/15/1009/007
EU/1/15/1009/008
EU/1/15/1009/009
EU/1/15/1009/010

Aripiprazol Zentiva 15 mg comprimidos

EU/1/15/1009/011
EU/1/15/1009/012
EU/1/15/1009/013
EU/1/15/1009/014
EU/1/15/1009/015

Aripiprazol Zentiva 30 mg comprimidos

EU/1/15/1009/027
EU/1/15/1009/028
EU/1/15/1009/029

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

Data da primeira autorização: 25 junho 2015

Data da última renovação: 2 junho 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Zentiva 10 mg comprimidos orodispersíveis
Aripiprazol Zentiva 15 mg comprimidos orodispersíveis
Aripiprazol Zentiva 30 mg comprimidos orodispersíveis

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Aripiprazol Zentiva 10 mg comprimidos orodispersíveis

Cada comprimido orodispersível contém 10 mg de aripiprazol.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 37 mg de lactose (como mono-hidratada).

Aripiprazol Zentiva 15 mg comprimidos orodispersíveis

Cada comprimido orodispersível contém 15 mg de aripiprazol.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 55,5 mg de lactose (como mono-hidratada).

Aripiprazol Zentiva 30 mg comprimidos orodispersíveis

Cada comprimido orodispersível contém 30 mg de aripiprazol.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 111 mg de lactose (como mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido orodispersível

Aripiprazol Zentiva 10 mg comprimidos orodispersíveis

Comprimidos redondos brancos ou quase brancos, gravados com “10” numa das faces e com uma ranhura de quebra do tipo “snap-tab” na outra com um diâmetro de aprox. 7 mm.

A ranhura do comprimido não se destina à sua divisão.

Aripiprazol Zentiva 15 mg comprimidos orodispersíveis

Comprimidos redondos brancos ou quase brancos, planos, biselados, gravados com “15” numa das faces e com um diâmetro de aprox. 8 mm.

Aripiprazol Zentiva 30 mg comprimidos orodispersíveis

Comprimidos redondos brancos ou quase brancos, gravados com “30” numa das faces e com uma ranhura do tipo “snap tab” na outra com um diâmetro de aprox. 10,2 mm.

A ranhura do comprimido não se destina à sua divisão.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

Aripiprazol Zentiva 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 Zentiva 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 de Aripiprazol Zentiva 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 Zentiva 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 de Aripiprazol Zentiva 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 de Aripiprazol Zentiva 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 uma forma farmacêutica de aripiprazol apropriada) durante 2 dias, sendo depois titulado 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 Zentiva 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 Zentiva 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 de Aripiprazol Zentiva 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 uma forma farmacêutica de aripiprazol apropriada) 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 excepcionais e com cuidadosa monitorização clínica (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1).

Os doentes mais novos apresentam um risco mais elevado de acontecimentos adversos associados ao aripiprazol. Neste sentido, Aripiprazol Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva no tratamento da esquizofrenia ou de episódios maníacos na Perturbação Bipolar I não foram estabelecidas em 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 Zentiva destina-se à via oral.

O comprimido orodispersível deve ser colocado dentro da boca, na língua, onde rapidamente se irá dispersar na saliva. Pode ser tomado com ou sem líquidos. A remoção do comprimido orodispersível intacto da boca é difícil. Uma vez que o comprimido orodispersível é frágil, deve ser tomado imediatamente após a abertura do blister. Em alternativa, o comprimido pode ser disperso em água e a suspensão resultante ingerida.

Os comprimidos orodispersíveis podem ser utilizados como alternativa aos comprimidos de Aripiprazol Zentiva para os doentes que têm dificuldade em deglutir Aripiprazol Zentiva comprimidos (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Risco de suicídio

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

Afeções cardiovasculares

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

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

Prolongamento do intervalo QT

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

Discinesia tardia

Nos ensaios clínicos de duração igual ou inferior a um ano, houve notificações pouco frequentes de discinesia emergente com o tratamento durante o tratamento com aripiprazol. Se surgirem sinais e sintomas de discinesia tardia num doente medicado com aripiprazol, deve ser considerada a redução da dose ou a sua interrupção (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 Zentiva, 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 tensão arterial irregulares, taquicardia, diaforese e arritmia cardíaca). Sinais adicionais podem incluir elevação da creatinafosfocinase, mioglobínúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. No entanto, foram notificadas elevação da creatinafosfocinase 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 quadros associados 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 a 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 a 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.

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 glicose (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, anomalia da tiroide 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

Foram associadas à utilização de antipsicóticos, incluindo aripiprazol, alterações da motilidade esofágica e aspiração. 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).

Doentes com comorbilidade associada a perturbação de hiperatividade 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 fármacos 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).

Lactose

Aripiprazol Zentiva comprimidos orodispersíveis contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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 de H₂ famotidina, reduz a taxa de absorção do aripiprazol, mas este efeito não foi considerado clinicamente relevante.

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

Quinidina e outros inibidores da CYP2D6

Num ensaio clínico em indivíduos saudáveis, um inibidor forte da CYP2D6 (quinidina) aumentou a AUC do aripiprazol em 107 %, enquanto a C_{max} não foi alterada. A AUC e a C_{max} do desidroaripiprazol, o metabolito ativo, diminuíram em 32 % e 47 %, respetivamente. Na administração concomitante de Aripiprazol Zentiva e de quinidina, a dose de Aripiprazol Zentiva 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 desidroaripiprazol 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, conseqüentemente, 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 desidroaripiprazol, 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 fortes 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-metoximorfano), CYP2C9 (varfarina), CYP2C19 (omeprazol) e CYP3A4 (dextrometorfano). Adicionalmente, o aripiprazol e o desidroaripiprazol 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 fármacos serotoninérgicos, tais como os inibidores seletivos da recaptção da serotonina/inibidor selectivo da recaptção da serotonina e da noradrenalina (ISRS/ISRSN), ou com fármacos que se sabe que aumentam as concentrações de aripiprazol (ver secção 4.8).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

Amamentação

Aripiprazol/metabolitos é excretado no leite materno.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com aripiprazol, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

Lista tabelar de reações adversas

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

Todas as RAM são apresentadas na lista por classes de sistemas de órgãos e frequência; muito frequentes ($\geq 1/10$), 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	Desconhecida
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 alérgico ou urticária)
Doenças endócrinas		Hiperprolactinemia Prolactinemia diminuída	Coma hiperosmolar diabético Cetoacidose diabética
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diabetes mellitus	Hiperglicemia	Hiponatremia Anorexia
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 Nervosismo
Doenças do sistema nervoso	Acatisia Afeção extrapiramidal Tremor Cefaleia Sedação Sonolência Tonturas	Discinesia tardia Distonia Síndrome das pernas inquietas	Síndrome Neuroléptico Maligno Convulsão tónico-clónica Síndrome serotoninérgica Distúrbio da fala
Afeções oculares	Visão turva	Diplopia Fotofobia	Crise oculogírica
Cardiopatias		Taquicardia	Morte súbita inexplicável Torsades de pointes Arritmia ventricular 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	Obstipação		Pancreatite

	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecida
gastrointestinais	Dispepsia Náuseas Hipersecreção salivar Vômito		Disfagia Diarreia Mal-estar abdominal Desconforto do estômago
Afeções hepatobiliares			Insuficiência hepática Hepatite Icterícia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupção cutânea Reação de fotossensibilidade Alopecia Hiperidrose Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Rabdomiólise Mialgia Rigidez
Doenças renais e urinárias			Incontinência urinária Retenção urinária
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais			Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Priapismo
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga		Perturbação na regulação da temperatura (por exemplo, hipotermia, pirexia) Dor torácica Edema periférico
Exames complementares de diagnóstico			Peso diminuído Ganho de peso Alanina aminotransferase aumentada Aspartato aminotransferase aumentada Gama-glutamilttransferase aumentada Fosfatase alcalina aumentada QT prolongado Glicemia aumentada Hemoglobina glicosilada aumentada Flutuação da glicose no sangue Ccreatinafosfoquinase aumentada

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

Prolactina

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

Parâmetros laboratoriais

As comparações entre o aripiprazol e o placebo quanto às percentagens de doentes com alterações nos parâmetros dos testes laboratoriais de rotina e nos parâmetros lipídicos (ver secção 5.1) potencialmente relevantes para a clínica não revelaram diferenças clinicamente importantes. Foram observadas elevações da creatinafosfoquinase (CPK), 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 a 17 anos de idade) com esquizofrenia, a frequência e o tipo de reações adversas foram semelhantes às 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 notificadas muito frequentemente ($\geq 1/10$), e boca seca, apetite aumentado e hipotensão ortostática foram notificadas 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 notificadas frequentemente ($\geq 1/100, < 1/10$).

No grupo de população de adolescentes com esquizofrenia (13 a 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 a 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 a 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 a 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 através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

Em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização, a sobredosagem aguda apenas com aripiprazol, acidental ou intencional, foi identificada em doentes adultos com doses estimadas notificadas até 1260 mg, sem casos fatais. Os sinais e sintomas potencialmente importantes do ponto de vista médico incluíram letargia, aumento da tensão arterial, 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: Psicodélicos, outros antipsicóticos, código ATC: N05AX12

Mecanismo de ação

Foi proposto que a eficácia do aripiprazol na esquizofrenia e na perturbação bipolar I é mediada através da combinação de agonismo parcial nos recetores dopaminérgicos D₂ e serotoninérgicos 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 recaptção de serotonina e afinidade não apreciável para os recetores muscarínicos. A interação com recetores para além dos subtipos dopaminérgico e serotoninérgico pode explicar alguns dos outros efeitos clínicos do aripiprazol.

Doses de aripiprazol de 0,5 a 30 mg administradas uma vez ao dia a indivíduos saudáveis durante 2 semanas produziram uma redução dose-dependente na ligação de [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 1228 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 (aripirazol 77 % e haloperidol 73 %). A taxa global de conclusão foi significativamente maior para os doentes medicados com aripirazol (43 %) do que com o haloperidol (30 %). Os valores reais nas escalas utilizadas como parâmetros indesejáveis, incluindo PANSS e a Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) mostraram uma melhoria significativa em relação ao haloperidol.

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

Aumento de peso

Em ensaios clínicos o aripirazol 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 aripirazol (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 aripirazol não mostrou induzir alterações nos níveis de colesterol total, triglicéridos, lipoproteína de alta densidade (HDL) e lipoproteína de baixa densidade (LDL) clinicamente relevantes.

Prolactina

Os níveis de prolactina foram avaliados em todos os ensaios de todas as doses de aripirazol (n = 28 242). A incidência de hiperprolactinemia ou aumento da prolactina sérica em doentes tratados com aripirazol (0,3 %) foi semelhante à verificada com o placebo (0,2 %). Para os doentes a receber aripirazol, o tempo mediano até ao aparecimento foi de 42 dias e a duração mediana foi de 34 dias.

A incidência de hipoprolactinemia ou diminuição da prolactina sérica em doentes tratados com aripirazol foi de 0,4 %, comparativamente a 0,02 % para os doentes tratados com placebo. Para os doentes a receber aripirazol, o tempo mediano até ao aparecimento foi de 30 dias e a duração mediana 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 aripirazol 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 aripirazol 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 aripirazol demonstrou eficácia superior ao placebo na 3ª semana e uma manutenção de efeito comparável ao lítio ou ao haloperidol à 12ª semana. O aripirazol, 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 aripirazol como terapêutica adjuvante resultou numa eficácia superior na redução dos sintomas de mania relativamente a monoterapia com lítio ou haloperidol.

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

Num ensaio de 52 semanas, controlado com placebo, em doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de perturbação bipolar I em curso, que atingiram remissão sustentada (Young Mania Rating Scale [YMRS] e MADRRS com pontuações totais ≤ 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, Clinical Global Impression - Bipolar version (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 a 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 observada 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 a 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 a 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 a 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 a 17 anos de idade) que cumpriram o critério do DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) 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.

Nas semanas 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 8 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 a 26 semanas com aripiprazol (2 - 15 mg/dia), ou mantiveram tratamento com aripiprazol ou mudaram para placebo durante mais 16 semanas. As taxas de recaída Kaplan-Meier na semana 16 foram de 35 % para o aripiprazol e de 52 % para o placebo; a razão de risco de recaída 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. Durante a fase de estabilização, foram principalmente notificados sintomas extrapiramidais em 17 % dos doentes, tendo o tremor representado 6,5 %.

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

A eficácia do aripiprazol foi estudada em doentes pediátricos com Síndrome de Tourette (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) num estudo aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo, de 8 semanas, utilizando um modelo de grupos de tratamento com base no peso, com dose fixa no intervalo de dose de 5 mg/dia a 20 mg/dia e uma dose inicial de 2 mg. Os doentes tinham entre 7 e 17 anos de idade e apresentaram um valor inicial médio de 30 na pontuação total de tiques (TTS) da Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). O aripiprazol apresentou uma melhoria na alteração da TTS-YGTSS, do valor inicial para a semana 8, de 13,35 para o grupo de dose baixa (5 mg ou 10 mg) e de 16,94 para o grupo de dose elevada (10 mg ou 20 mg), em comparação com uma melhoria de 7,09 no grupo de placebo.

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

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

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o medicamento de referência contendo aripiprazol em um ou mais sub-grupos da população pediátrica no tratamento da esquizofrenia e no tratamento da perturbação bipolar afetiva (ver secção 4.2 para mais informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Distribuição

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

Biotransformação

O aripiprazol é extensamente metabolizado pelo fígado, principalmente por três vias de biotransformação: desidrogenação, hidroxilação e N-desalquilação. Com base em estudos in vitro, as enzimas CYP3A4 e CYP2D6 são responsáveis pela desidrogenação e hidroxilação do aripiprazol e a N-desalquilação é catalisada pela CYP3A4. O aripiprazol é a fração de medicamento predominante na circulação sistémica. No estado de equilíbrio, o desidroaripiprazol, 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 desidroaripiprazol 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.

Hábitos tabágicos

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

Raça

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

Compromisso renal

As características farmacocinéticas do aripiprazol e do desidroaripiprazol 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 desidroaripiprazol, mas o estudo incluiu apenas 3 doentes com cirrose hepática de Classe C, o que é insuficiente para concluir sobre a sua capacidade metabólica.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

Um resultado adicional foi a coleditíase como consequência da precipitação de conjugados sulfato de metabolitos hidroxilados do aripiprazol na bÍlis de macacos após administração oral repetida com 25 a 125 mg/kg/dia (1 a 3 vezes a AUC do estado de equilíbrio média na dose clínica máxima recomendada ou 16 a 81 vezes a dose humana máxima recomendada com base em mg/m²). No entanto, as concentrações de conjugados sulfato de aripiprazol hidroxilado na bÍlis humana na dose proposta mais elevada, 30 mg por dia, não foram superiores a 6 % das concentrações biliares encontradas nos macacos no estudo de 39 semanas e estão bem abaixo (6 %) dos seus limites de solubilidade *in vitro*.

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Crospovidona
Hidroxipropilcelulose
Sílica coloidal anidra
Croscarmelose sódica
Acessulfame de potássio
Aroma de manga (constituído por aromas idênticos aos naturais, maltodextrina de milho, goma arábica (E 414), triacetina (E 1518), propilenoglicol (E 1520) e *moisture*)
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de OPA/Alu/PVC/Alu (blisters Alu-Alu) acondicionados numa caixa.
Tamanhos de embalagem: 14, 28 ou 49 comprimidos orodispersíveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

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

Aripiprazol Zentiva 10 mg comprimidos orodispersíveis

EU/1/15/1009/021
EU/1/15/1009/022
EU/1/15/1009/023

Aripiprazol Zentiva 15 mg comprimidos orodispersíveis

EU/1/15/1009/024
EU/1/15/1009/025
EU/1/15/1009/026

Aripiprazol Zentiva 30 mg comprimidos orodispersíveis

EU/1/15/1009/027
EU/1/15/1009/028
EU/1/15/1009/029

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

Data da primeira autorização: 25 junho 2015
Data da última renovação: 2 junho 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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 RESPONSÁVEL 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 RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Zentiva SA
50 Theodor Pallady Blvd.
District 3, 032266
Bucuresti
Roménia

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 (RPS)**

Os requisitos para a submissão de RPS 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 que sejam 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

CARTONAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Zentiva 5 mg comprimidos
aripiprazol

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

Cada comprimido contém 5 mg de aripiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Ver o folheto informativo para mais informação.

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

VAL.

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

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

EU/1/15/1009/001
EU/1/15/1009/002
EU/1/15/1009/003
EU/1/15/1009/004
EU/1/15/1009/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Aripiprazol Zentiva 5 mg comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MINIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER”

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Zentiva 5 mg comprimidos
aripiprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva logo

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Zentiva 10 mg comprimidos
aripiprazol

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

Cada comprimido contém 10 mg de aripiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Ver o folheto informativo para mais informação.

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

VAL.

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

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

EU/1/15/1009/006
EU/1/15/1009/007
EU/1/15/1009/008
EU/1/15/1009/009
EU/1/15/1009/010

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Aripiprazol Zentiva 10 mg comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MINIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER”

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Zentiva 10 mg comprimidos
aripiprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva logo

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Zentiva 15 mg comprimidos
aripiprazol

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

Cada comprimido contém 15 mg de aripiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Ver o folheto informativo para mais informação.

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

VAL.

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

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

EU/1/15/1009/011
EU/1/15/1009/012
EU/1/15/1009/013
EU/1/15/1009/014
EU/1/15/1009/015

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Aripiprazol Zentiva 15 mg comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MINIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER”

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Zentiva 15 mg comprimidos
aripiprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva logo

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Zentiva 30 mg comprimidos
aripiprazol

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

Cada comprimido contém 30 mg de aripiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Ver o folheto informativo para mais informação.

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

VAL.

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

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

EU/1/15/1009/016
EU/1/15/1009/017
EU/1/15/1009/018
EU/1/15/1009/019
EU/1/15/1009/020

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Aripiprazol Zentiva 30 mg comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MINIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER”

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Zentiva 30 mg comprimidos
aripiprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva logo

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Zentiva 10 mg comprimidos orodispersíveis
aripiprazol

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

Cada comprimido orodispersível contém 10 mg de aripiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Ver o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido orodispersível

14 comprimidos orodispersíveis

28 comprimidos orodispersíveis

49 comprimidos orodispersíveis

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

VAL.

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

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

EU/1/15/1009/021
EU/1/15/1009/022
EU/1/15/1009/023

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Aripiprazol Zentiva 10 mg comprimidos orodispersíveis

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MINIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER”

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Zentiva 10 mg comprimidos orodispersíveis
aripiprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva logo

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Zentiva 15 mg comprimidos orodispersíveis
aripiprazol

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

Cada comprimido orodispersível contém 15 mg de aripiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Ver o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido orodispersível

14 comprimidos orodispersíveis

28 comprimidos orodispersíveis

49 comprimidos orodispersíveis

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

VAL.

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

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

EU/1/15/1009/021
EU/1/15/1009/022
EU/1/15/1009/023

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Aripiprazol Zentiva 15 mg comprimidos orodispersíveis

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MINIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER”

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Zentiva 15 mg comprimidos orodispersíveis
aripiprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva logo

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aripiprazol Zentiva 30 mg comprimidos orodispersíveis
aripiprazol

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

Cada comprimido orodispersível contém 30 mg de aripiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Ver o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido orodispersível

14 comprimidos orodispersíveis

28 comprimidos orodispersíveis

49 comprimidos orodispersíveis

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**

VAL.

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

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

EU/1/15/1009/027
EU/1/15/1009/028
EU/1/15/1009/029

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Aripiprazol Zentiva 30 mg comprimidos orodispersíveis

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MINIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER”

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aripiprazol Zentiva 30 mg comprimidos orodispersíveis
aripiprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva logo

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Aripiprazol Zentiva 5 mg comprimidos
Aripiprazol Zentiva 10 mg comprimidos
Aripiprazol Zentiva 15 mg comprimidos
Aripiprazol Zentiva 30 mg comprimidos
aripiprazol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar 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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

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

Aripiprazol Zentiva 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.

O Aripiprazol Zentiva 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 Zentiva também previne que esta condição volte a surgir.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Aripiprazol Zentiva

Não utilize Aripiprazol Zentiva:

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Aripiprazol Zentiva.

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 Zentiva, 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, historial familiar de doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral ou "mini" acidente vascular cerebral, tensão arterial anormal
- coágulos sanguíneos, ou antecedentes familiares de coágulos sanguíneos, porque os antipsicóticos foram associados à formação de coágulos sanguíneos
- experiência passada 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 utilizar este medicamento em crianças e adolescentes com idade inferior a 13 anos. Desconhece-se se é seguro e eficaz nestes doentes.

Outros medicamentos e Aripiprazol Zentiva

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

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

Se está a tomar Aripiprazol Zentiva com alguns medicamentos pode significar que o médico necessitará de alterar a sua dose de Aripiprazol Zentiva ou dos outros medicamentos. É especialmente importante mencionar os seguintes ao seu médico:

- medicamentos para correção do 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 de infecção 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 indesejáveis ou reduzir o efeito do Aripiprazol Zentiva; se sentir algum sintoma que não seja usual ao tomar qualquer destes medicamentos em conjunto com Aripiprazol Zentiva, 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
- inibidores seletivos da recaptção da serotonina (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 indesejáveis; se sentir algum sintoma que não seja usual ao tomar qualquer destes medicamentos em conjunto com Aripiprazol Zentiva, deverá consultar o seu médico.

Aripiprazol Zentiva com alimentos, bebidas e álcool

Este medicamento pode ser tomado independentemente das refeições.

As bebidas alcoólicas devem ser evitadas.

Gravidez e amamentação

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

Em recém-nascidos cujas mães utilizaram Aripiprazol Zentiva 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 Zentiva, 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 Zentiva contém lactose

Se foi informado pelo seu médico de que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Aripiprazol Zentiva contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Aripiprazol Zentiva

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

Pode iniciar-se este medicamento numa dose baixa na forma de solução oral (líquido). A dose pode ser aumentada gradualmente até à dose recomendada para adolescentes é 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 Zentiva são demasiado fortes ou demasiado fracos.

Tente tomar Aripiprazol Zentiva todos os dias sempre à mesma hora. Não é importante se os 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 Zentiva sem consultar primeiro o seu médico.

Se tomar mais Aripiprazol Zentiva comprimidos do que deveria

Caso se aperceba de que tomou mais comprimidos de Aripiprazol Zentiva comprimidos do que os que o seu médico lhe recomendou (ou se outra pessoa tomou alguns dos seus comprimidos de Aripiprazol Zentiva), 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 tiverem tomado 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, tensão arterial 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 Zentiva

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 Zentiva

Não interrompa o seu tratamento apenas porque já se sente melhor. É importante que continue o tratamento com Aripiprazol Zentiva durante o tempo que o seu médico prescrever.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis 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,
- acatisia (sensação desconfortável de inquietude interior e necessidade compulsiva de se movimentar constantemente),
- movimentos incontrolláveis de contração muscular, espasmos ou contorção,
- 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 indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- níveis sanguíneos diminuídos ou aumentados da hormona prolactina,
- demasiado açúcar no sangue,
- depressão,
- interesse sexual alterado ou aumentado,
- movimentos incontrolláveis da boca, língua e membros (discinesia tardia),
- problema dos músculos que causa movimentos de contorção (distonia),
- pernas inquietas,
- visão dupla,
- sensibilidade dos olhos à luz,
- batimentos cardíacos acelerados,
- queda da tensão arterial ao levantar, que causa tonturas, atordoamento ou desmaio,
- soluços.

Os efeitos indesejáveis que se seguem foram notificados desde a comercialização de aripiprazol oral mas a frequência com que ocorrem é **desconhecida (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)**:

- 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 tensão 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),
- tensão 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 da pele à luz,
- calvície,
- transpiração excessiva,
- reações alérgicas graves, tais como reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS). A síndrome de DRESS aparece inicialmente com sintomas semelhantes aos da gripe com uma erupção na pele na face, seguindo-se uma propagação da erupção, temperaturas elevadas, aumento dos gânglios linfáticos, aumento dos níveis de enzimas do fígado nas análises sanguíneas e um aumento de um tipo de glóbulos brancos no sangue (eosinofilia),
- 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: 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 indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes

Os adolescentes de idade igual ou superior a 13 anos apresentaram efeitos indesejáveis 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 indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Aripiprazol Zentiva

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da caneta e na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de precauções especiais de conservação.

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 Zentiva

- A substância ativa é o aripiprazol. Cada comprimido contém 5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg de aripiprazol.
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, croscovidona, hidroxipropilcelulose, sílica coloidal anidra, croscarmelose sódica e estearato de magnésio.

Qual o aspeto de Aripiprazol Zentiva e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de Aripiprazol Zentiva 5 mg são redondos brancos ou quase brancos planos sem revestimento, biselados, gravados com “5” numa das faces e com um diâmetro de aprox. 6 mm.

Os comprimidos de Aripiprazol Zentiva 10 mg são redondos brancos ou quase brancos, sem revestimento, planos, gravados com “10” numa das faces e com uma ranhura de quebra do tipo “snap-tab” na outra com um diâmetro de aprox. 8 mm.

Os comprimidos de Aripiprazol Zentiva 15 mg são redondos brancos ou quase brancos sem revestimento, planos, biselados, gravados com “15” numa das faces e com um diâmetro de aprox. 8,8 mm.

Os comprimidos de Aripiprazol Zentiva 30 mg são brancos ou quase brancos em forma de cápsula gravados com “30” numa das faces e com uma ranhura de quebra do tipo “snap-tab” na outra com dimensões aprox. 15,5 x 8 mm.

Tamanhos de embalagem: 14, 28, 49, 56 ou 98 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

Fabricante

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bucharest 032266
Roménia

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +359 244 17 136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

ZentivaPharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Aripiprazol Zentiva 10 mg comprimidos orodispersíveis
Aripiprazol Zentiva 15 mg comprimidos orodispersíveis
Aripiprazol Zentiva 30 mg comprimidos orodispersíveis
aripiprazol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar 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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

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

Aripiprazol Zentiva comprimidos orodispersíveis 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.

O Aripiprazol Zentiva 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 Zentiva comprimidos orodispersíveis também previne que esta condição volte a surgir.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Aripiprazol Zentiva

Não utilize Aripiprazol Zentiva:

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Aripiprazol Zentiva.

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 Zentiva, 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, historial familiar de doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral ou "mini" acidente vascular cerebral, tensão arterial anormal
- coágulos sanguíneos, ou antecedentes familiares de coágulos sanguíneos, porque os antipsicóticos foram associados à formação de coágulos sanguíneos
- experiência passada 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 utilizar este medicamento em crianças e adolescentes com idade inferior a 13 anos. Desconhece-se se é seguro e eficaz nestes doentes.

Outros medicamentos e Aripiprazol Zentiva

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos, incluindo os medicamentos obtidos sem receita médica.

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

Se tomar Aripiprazol Zentiva com alguns medicamentos pode significar que o médico necessitará de alterar a sua dose de Aripiprazol Zentiva ou dos outros medicamentos. É particularmente importante referir os seguintes medicamentos ao seu médico:

- medicamentos para corrigir o ritmo do coração (tais como a quinidina, amiodarona, flecainida)
- antidepressores ou medicamentos derivados de plantas utilizados para tratar a depressão e a ansiedade (tais como fluoxetina, paroxetina, venlafaxina, Hipericão)
- agentes antifúngicos (tais como cetoconazol, itraconazol)
- alguns medicamentos para tratar a infeção pelo VIH (tais como inibidores da protease, por exemplo, indinavir, ritonavir)

- anticonvulsivantes 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 indesejáveis ou reduzir o efeito do Aripiprazol Zentiva; se sentir algum sintoma que não seja usual ao tomar qualquer destes medicamentos em conjunto com Aripiprazol Zentiva, 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
- inibidores seletivos da recaptção da serotonina (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 indesejáveis; se sentir algum sintoma que não seja usual ao tomar qualquer destes medicamentos em conjunto com Aripiprazol Zentiva, deverá consultar o seu médico.

Aripiprazol Zentiva 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 ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Em recém-nascidos cujas mães utilizaram Aripiprazol Zentiva 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.

Informe imediatamente o seu médico no caso de estar a amamentar.

Se estiver a tomar Aripiprazol Zentiva não deverá amamentar.

Se estiver a tomar Aripiprazol Zentiva, 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 Zentiva contém lactose

Se foi informado pelo seu médico de que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Aripiprazol Zentiva contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Aripiprazol Zentiva

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

Pode iniciar-se este medicamento numa dose baixa na forma de solução oral (líquido). A dose pode ser aumentada gradualmente até à dose recomendada para adolescentes é 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 Zentiva são demasiado fortes ou demasiado fracos.

Tente tomar o Aripiprazol Zentiva todos os dias sempre à mesma hora. Não é importante se toma ou não com alimentos.

Não abra o blister até ser altura da administração. Imediatamente após a abertura do blister, e com as mãos secas, retire o comprimido orodispersível e coloque-o inteiro na língua. A desagregação do comprimido ocorre rapidamente na saliva. O comprimido orodispersível pode ser tomado com ou sem líquidos. Em alternativa, disperse o comprimido em água e beba a suspensão resultante.

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

Aripiprazol Zentiva 10 mg, 30 mg comprimidos orodispersíveis: A ranhura do comprimido não se destina à sua divisão.

Se tomar mais Aripiprazol Zentiva do que deveria

Caso se aperceba de que tomou mais Aripiprazol Zentiva do que os que o seu médico lhe recomendou (ou se outra pessoa tomou alguns dos seus comprimidos de Aripiprazol Zentiva), 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 tiverem tomado 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, tensão arterial 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 Zentiva

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 Zentiva

Não interrompa o seu tratamento apenas porque já se sente melhor. É importante que continue o tratamento com Aripiprazol Zentiva comprimidos orodispersíveis durante o tempo que o seu médico prescrever.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis 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,
- acatisia (sensação desconfortável de inquietude interior e necessidade compulsiva de se movimentar constantemente),
- movimentos incontrolláveis de contração muscular, espasmos ou contorção,
- 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 indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- níveis sanguíneos diminuídos ou aumentados da hormona prolactina,
- demasiado açúcar no sangue,
- depressão,
- interesse sexual alterado ou aumentado,
- movimentos incontrolláveis da boca, língua e membros (discinesia tardia),
- problema dos músculos que causa movimentos de contorção (distonia),
- pernas inquietas,
- visão dupla,
- sensibilidade dos olhos à luz,
- batimentos cardíacos acelerados,
- queda da tensão arterial ao levantar, que causa tonturas, atordoamento ou desmaio,
- soluços.

Os efeitos indesejáveis que se seguem foram notificados desde a comercialização de aripiprazol oral mas a frequência com que ocorrem é **desconhecida (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)**:

- 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 tensão 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),
- tensão 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 da pele à luz,
- calvície,
- reações alérgicas graves, tais como reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS). A síndrome de DRESS aparece inicialmente com sintomas semelhantes aos da gripe com uma erupção na pele na face, seguindo-se uma propagação da erupção, temperaturas elevadas, aumento dos gânglios linfáticos, aumento dos níveis de enzimas do fígado nas análises sanguíneas e um aumento de um tipo de glóbulos brancos no sangue (eosinofilia),
- 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 bebês 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: 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 indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes

Os adolescentes de idade igual ou superior a 13 anos apresentaram efeitos indesejáveis 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 indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Aripiprazol Zentiva

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da caneta e na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de precauções especiais de conservação.

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 Zentiva

- A substância ativa é o aripiprazol. Cada comprimido contém 10 mg de aripiprazol. Os outros componentes são lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, croscovidona, hidroxipropilcelulose, sílica coloidal anidra, croscarmelose sódica, acessulfame de potássio, aroma de manga (constituído por aromas idênticos aos naturais, maltodextrina de milho, goma arábica (E 414), triacetina (E 1518), propilenoglicol (E 1520) e *moisture*) e estearato de magnésio.

Qual o aspeto de Aripiprazol Zentiva e conteúdo da embalagem

Os comprimidos orodispersíveis de Aripiprazol Zentiva 10 mg são redondos brancos ou quase brancos, gravados com “10” numa das faces e com uma ranhura de quebra do tipo “snap-tab” na outra com um diâmetro de aprox. 7 mm.

Os comprimidos orodispersíveis de Aripiprazol Zentiva 15 mg são redondos brancos ou quase brancos, planos, biselados, gravados com “15” numa das faces e com um diâmetro de aprox. 8 mm.

Os comprimidos orodispersíveis de Aripiprazol Zentiva 30 mg são redondos brancos ou quase brancos, gravados com “30” numa das faces e com uma ranhura do tipo “snap-tab” na outra com um diâmetro de aprox. 10,2 mm.

Tamanhos de embalagem: 14, 28 ou 49 comprimidos.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

Fabricante

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bucharest 032266
Roménia

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +359 244 17 136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.

Tel: +371 67893939

PV-Latvia@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.

Tel: +44 (0) 800 090 2408

PV-United-Kingdom@zentiva.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

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