

**Harip**  
(Aripiprazol)  
**Prati-Donaduzzi**  
Comprimido  
10 mg, 15 mg, 20 mg e 30 mg

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Harip  
aripiprazol

### MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

#### APRESENTAÇÕES

Comprimido de 10 mg, 15 mg, 20 mg ou 30 mg em embalagem com 10, 15, 30, 60, 300 ou 500 comprimidos.

#### USO ORAL

#### USO ADULTO

#### COMPOSIÇÃO

##### Cada comprimido de 10 mg contém:

aripiprazol.....10 mg  
excipiente q.s.p.....1 comprimido

Excipientes: lactose monoidratada, amido, celulose microcristalina, corante óxido de ferro amarelo, hiprolose e estearato de magnésio.

##### Cada comprimido de 15 mg contém:

aripiprazol.....15 mg  
excipiente q.s.p.....1 comprimido

Excipientes: lactose monoidratada, amido, celulose microcristalina, corante óxido de ferro amarelo, hiprolose e estearato de magnésio.

##### Cada comprimido de 20 mg contém:

aripiprazol.....20 mg  
excipiente q.s.p.....1 comprimido

Excipientes: lactose monoidratada, amido, celulose microcristalina, corante óxido de ferro amarelo, hiprolose e estearato de magnésio.

##### Cada comprimido de 30 mg contém:

aripiprazol.....30 mg  
excipiente q.s.p.....1 comprimido

Excipientes: lactose monoidratada, amido, celulose microcristalina, corante óxido de ferro amarelo, hiprolose e estearato de magnésio.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

#### Esquizofrenia

Harip é indicado para o tratamento de esquizofrenia.

#### Transtorno bipolar

**Monoterapia:** Harip é indicado para o tratamento agudo e de manutenção de episódios de mania e mistos associados ao transtorno bipolar do tipo I em adultos.

**Terapia adjuntiva:** Harip é indicado como terapia adjuntiva ao lítio ou valproato para o tratamento agudo de episódios de mania ou mistos associados ao transtorno bipolar do tipo I, com ou sem traços psicóticos.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Esquizofrenia

A eficácia de aripiprazol no tratamento de esquizofrenia foi avaliada em cinco estudos de curta duração (4 e 6 semanas), controlados por placebo, em pacientes hospitalizados com recidiva aguda, os quais predominantemente atendiam os critérios do DSM-III/IV para esquizofrenia. Quatro dos cinco estudos foram capazes de distinguir aripiprazol do placebo, exceto por um estudo (o menor). Três desses estudos também incluíam um grupo de controle ativo consistindo em risperidona (um estudo) ou haloperidol (dois estudos). No entanto, eles não foram desenhados para permitir uma comparação entre aripiprazol e os comparadores ativos.

Nos quatro estudos positivos para aripiprazol, quatro medidas primárias foram utilizadas para avaliar os sinais e sintomas psiquiátricos. A Escala da Síndrome Positiva e Negativa (PANSS) é um inventário com múltiplos itens de psicopatologia geral utilizados para avaliar os efeitos do tratamento sobre a esquizofrenia. A escala PANSS que classifica sete sintomas positivos de esquizofrenia (delírios, desorganização conceitual, comportamento alucinatório, excitação, grandiosidade, desconfiança/perseguição e hostilidade), sete sintomas negativos de esquizofrenia (embotamento afetivo, apatia, relacionamento insatisfatório, afastamento social passivo, dificuldade de pensamento abstrato,

falta de espontaneidade/fluência no discurso, pensamento estereotipado) e dezesseis sintomas gerais, cada um com uma escala de 1 (ausente) a 7 (extremo). A avaliação da Impressão Clínica Global (CGI) reflete a impressão de um observador qualificado e totalmente familiar com manifestações de esquizofrenia acerca do estado clínico geral do paciente.

Em um estudo de quatro semanas (n= 414) para comparação de duas doses fixas de aripiprazol (15 mg/dia ou 30 mg/dia) ao placebo, as doses de aripiprazol foram superiores ao placebo na classificação total da PANSS, na subescala positiva da PANSS e na classificação de gravidade da CGI. Além disso, a dose de 15 mg foi superior ao placebo na subescala negativa da PANSS.

Em um estudo de quatro semanas (n= 404) para comparação de duas doses fixas de aripiprazol (20 mg/dia ou 30 mg/dia) ao placebo, as doses de aripiprazol foram superiores ao placebo na classificação total da PANSS, na subescala positiva da PANSS, na subescala negativa da PANSS e na classificação de gravidade da CGI.

Em um estudo de seis semanas (n= 420) para comparação de três doses fixas de aripiprazol (10 mg/dia, 15 mg/dia ou 20 mg/dia) ao placebo, as doses de aripiprazol foram superiores ao placebo na classificação total da PANSS, na subescala positiva da PANSS e na subescala negativa da PANSS.

Em um estudo de seis semanas (n= 367) para comparação de três doses fixas de aripiprazol (2 mg/dia, 5 mg/dia ou 10 mg/dia) ao placebo, a dose de 10 mg de aripiprazol foi superior ao placebo na classificação total da PANSS, o desfecho primário do estudo. As doses de 2 mg e 5 mg não demonstraram superioridade ao placebo na medição primária do resultado.

Em um quinto estudo, um estudo de quatro semanas (n= 103) para comparação de aripiprazol na faixa entre 5 mg/dia e 30 mg/dia ao placebo, o aripiprazol foi diferente do placebo de forma significativa apenas em uma análise de pacientes responsivos com base na classificação de gravidade da CGI, um resultado primário para aquele estudo.

Desta maneira, a eficácia das doses diárias de 10 mg, 15 mg, 20 mg e 30 mg foi estabelecida em dois estudos para cada dose. Entre essas doses, não houve evidência de que os grupos de doses mais altas ofereceram qualquer vantagem sobre o grupo de dose mais baixa desses estudos.

Um exame dos subgrupos de população não revelou nenhuma evidência clara de resposta diferenciada com relação à idade, sexo ou etnia.

Um estudo de longo prazo incluiu 310 pacientes hospitalizados ou ambulatoriais que atendiam os critérios do DSM-IV para esquizofrenia e que eram estáveis com relação ao histórico e aos sintomas com o uso de outros medicamentos antipsicóticos pelo período de 3 meses ou mais. Esses pacientes tiveram seus medicamentos antipsicóticos descontinuados e foram randomizados para 15 mg/dia de aripiprazol ou placebo por até 26 semanas de observação para recidiva. A recidiva durante a fase duplo-cega foi definida como uma pontuação de melhora da CGI  $\geq 5$  (piora mínima), pontuações  $\geq 5$  (moderadamente grave) nos itens de hostilidade ou atitude não cooperativa da PANSS, ou aumento  $\geq 20\%$  na pontuação total da PANSS. Os pacientes que receberam 15 mg/dia de aripiprazol apresentaram um tempo significativamente maior até a recidiva nas 26 semanas subsequentes, em comparação àqueles que receberam placebo.

### **Transtorno bipolar**

**Monoterapia:** a eficácia de aripiprazol no tratamento agudo de episódios maníacos foi estabelecida em quatro estudos de três semanas controlados por placebo em pacientes hospitalizados que atendiam os critérios do DSM-IV para transtorno bipolar do tipo I com episódios de mania ou mistos. Esses estudos incluíram pacientes com ou sem traços psicóticos, e dois dos estudos incluíram também pacientes cicladores rápidos ou não.

O instrumento primário utilizado na avaliação de sintomas maníacos foi a escala de classificação de sintomas maníacos Y-MRS (*Young Mania Rating Scale*), uma escala com 11 itens para classificação clínica utilizada tradicionalmente na avaliação do grau de sintomatologia maníaca (irritabilidade, comportamento agressivo/disruptivo, sono, euforia, fala, atividade aumentada, interesse sexual, transtorno da fala/pensamento, conteúdo de pensamento, aparência e discernimento) em uma variação entre 0 (sem traços maníacos) e 60 (pontuação máxima). Um instrumento secundário fundamental foi a classificação da Impressão Clínica Global - Bipolar (CGI-BP).

Em quatro estudos positivos de três semanas, controlados por placebo (n= 268; n= 248; n= 480; n= 485), os quais avaliaram aripiprazol na faixa entre 15 mg e 30 mg uma vez ao dia (com uma dose inicial de 15 mg/dia em dois estudos e 30 mg/dia nos outros dois estudos), aripiprazol foi superior ao placebo na redução da pontuação total da Y-MRS e da pontuação da Escala de Gravidade da Doença pela CGI-BP (mania). Em dois estudos com uma dose inicial de 15 mg/dia, 48% e 44% dos pacientes recebiam 15 mg/dia no *endpoint*. Em dois estudos com uma dose inicial de 30 mg/dia, 86% e 85% dos pacientes recebiam 30 mg/dia no *endpoint*.

Foi conduzido um estudo em pacientes que atendiam os critérios do DSM-IV para transtorno bipolar do tipo I com um episódio maníaco ou misto recente, que haviam sido estabilizados no aripiprazol aberto e que mantiveram uma resposta clínica por, no mínimo, seis semanas. A primeira fase desse estudo foi um período de estabilização aberta no qual pacientes hospitalizados e ambulatoriais foram estabilizados clinicamente e então mantidos em aripiprazol aberto (15 mg/dia ou 30 mg/dia, com uma dose inicial de 30 mg/dia) por, no mínimo, seis semanas consecutivas. 161 pacientes ambulatoriais foram randomizados a seguir de maneira duplo-cega para a mesma dose de aripiprazol recebida enquanto estavam no final do período de estabilização e manutenção, ou para placebo. Eles foram então monitorados quanto a recidivas maníacas ou depressivas. Durante a fase de randomização, o aripiprazol foi superior ao placebo no tempo até o número de recidivas afetivas combinadas (maníacas e depressivas), desfechos primários para esse estudo. A maioria dessas recidivas foi decorrente mais de sintomas maníacos do que de depressivos. Não há dados suficientes para saber se aripiprazol é eficaz em retardar o tempo até a ocorrência de depressão em pacientes com transtorno bipolar do tipo I.

Um exame dos subgrupos de população não revelou nenhuma evidência clara de resposta diferencial com relação à idade e sexo; no entanto, houve quantidade insuficiente de pacientes de cada um dos grupos étnicos para avaliar de forma adequada as diferenças intergrupais.

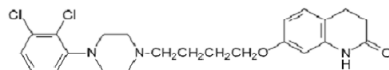
**Terapia adjuntiva:** a eficácia de aripiprazol adjuntiva com lítio ou valproato concomitantes no tratamento de episódios maníacos ou mistos foi estabelecida em um estudo de seis semanas, controlado por placebo (n= 384), com uma fase de duas semanas de monoterapia com introdução de estabilizador de humor em pacientes adultos que atendem os critérios do DSM-IV para transtorno bipolar do tipo I. Esse estudo incluiu pacientes com episódios maníacos ou mistos, e com ou sem traços psicóticos.

Os pacientes foram introduzidos no lítio (0,6 mEq/L a 1,0 mEq/L) ou valproato (50 µg/mL a 125 µg/mL) abertos a níveis séricos terapêuticos e permaneceram em doses estáveis por duas semanas. No final de duas semanas, os pacientes que demonstravam resposta inadequada (melhora na pontuação total da Y-MRS  $\geq 16$  e  $\leq 25\%$ ) a lítio ou valproato foram randomizados para receber aripiprazol (15 mg/dia ou elevação para 30 mg/dia logo no dia 7) ou placebo como terapia adjuntiva ao lítio ou valproato abertos.

Na fase controlada por placebo de seis semanas, o aripiprazol adjuntivo iniciado a 15 mg/dia com lítio ou valproato concomitante (em uma faixa terapêutica de 0,6 mEq/L a 1,0 mEq/L ou 50 µg/mL a 125 µg/mL, respectivamente) foi superior ao lítio ou valproato com placebo adjuntivo na redução da pontuação total da Y-MRS e na pontuação da Gravidade da Enfermidade pela CGI-BP (mania). 71% dos pacientes que receberam valproato concomitantemente e 62% dos pacientes que receberam lítio da mesma forma estavam na dose de 15 mg/dia no *endpoint* de seis semanas.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Descrição:** o aripiprazol é o 7-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]-butoxi]-3,4-dihidrocarbostiril. A fórmula empírica é  $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$  e seu peso molecular é 448,38. Sua estrutura química é:



**Mecanismo de ação:** o mecanismo de ação do aripiprazol, como ocorre com outras drogas eficazes no tratamento de esquizofrenia e transtorno bipolar, é desconhecido. No entanto, foi proposto que a eficácia do aripiprazol é mediada por uma combinação da atividade agonista parcial nos receptores  $D_2$  e  $5-HT_{1A}$  e da atividade antagonista nos receptores  $5-HT_{2A}$ . Interações com outros receptores fora  $D_2$ ,  $5-HT_{1A}$  e  $5-HT_{2A}$  podem explicar alguns dos outros efeitos clínicos de aripiprazol (por ex., hipotensão ortostática observada com o aripiprazol pode ser explicada por sua atividade antagonista nos receptores adrenérgicos alfa-1).

**Farmacodinâmica:** o aripiprazol apresenta grande afinidade com os receptores  $D_2$  e  $D_3$  de dopamina, e  $5-HT_{1A}$  e  $5-HT_{2A}$  de serotonina (valores  $K_i$  de 0,34 nM, 0,8 nM, 1,7 nM e 3,4 nM, respectivamente), afinidade moderada com os receptores  $D_4$  de dopamina,  $5-HT_{2C}$  e  $5-HT_7$  de serotonina, alfa-1 adrenérgico e  $H_1$  de histamina (valores  $K_i$  de 44 nM, 15 nM, 39 nM, 57 nM e 61 nM, respectivamente) e afinidade moderada com os sítios de recaptção da serotonina ( $K_i=98$  nM). O aripiprazol não apresenta afinidade relevante com os receptores muscarínicos colinérgicos ( $CI_{50} > 1000$  nM). Aripiprazol age como agonista parcial dos receptores  $D_2$  de dopamina e  $5-HT_{1A}$  de serotonina e como antagonista do receptor  $5-HT_{2A}$  de serotonina.

**Farmacocinética:** a atividade de Harip é principalmente devida à droga inalterada, aripiprazol, e em menor medida ao seu metabólito principal, dehidro-aripiprazol, que demonstrou afinidade com os receptores  $D_2$  similar à da droga inalterada, representando 40% da exposição da droga inalterada no plasma. As meias-vidas médias de eliminação são de aproximadamente 75 horas e 94 horas para o aripiprazol e dehidro-aripiprazol, respectivamente. As concentrações no estado de equilíbrio são atingidas em até 14 dias da dosagem das duas porções ativas. O acúmulo de aripiprazol é previsível a partir da farmacocinética de dose única. No estado de equilíbrio, a farmacocinética do aripiprazol é proporcional à dose. A eliminação de aripiprazol é feita predominantemente por meio do metabolismo hepático envolvendo duas isoenzimas P450, CYP2D6 e CYP3A4.

**Absorção:** o aripiprazol é bem absorvido após a administração do comprimido, com concentrações de pico no plasma ocorrendo entre 3 e 5 horas; a biodisponibilidade oral absoluta da formulação do comprimido é de 87%. Harip pode ser administrado com ou sem alimentos. A administração do comprimido de aripiprazol 15 mg com uma refeição padrão com alto teor de gordura não afetou de modo significativo a  $C_{máx}$  ou AUC (área sob a curva) de aripiprazol ou seu metabólito ativo dehidro-aripiprazol, mas retardou o  $T_{máx}$  em 3 horas para o aripiprazol e 12 horas para o dehidro-aripiprazol.

**Distribuição:** o volume da distribuição no estado de equilíbrio de aripiprazol após a administração intravenosa é alto (404 L ou 4,9 L/kg), indicando distribuição extravascular extensiva. Em concentrações terapêuticas, a ligação do aripiprazol e seu metabólito principal a proteínas séricas, principalmente albumina, é superior a 99%. Em voluntários humanos adultos que receberam entre 0,5 mg/dia e 30 mg/dia de aripiprazol por 14 dias, houve uma ocupação do receptor  $D_2$  dependente da dose, indicando penetração cerebral do aripiprazol em humanos.

**Metabolismo e eliminação:** o aripiprazol é metabolizado principalmente por três vias de biotransformação: desidrogenação, hidroxilação e N-dealquilação. Com base em estudos *in vitro*, as enzimas CYP3A4 e CYP2D6 são responsáveis pela desidrogenação e hidroxilação de aripiprazol, e a N-dealquilação é catalisada pela CYP3A4. O aripiprazol é a porção ativa predominante da droga na circulação sistêmica. No estado de equilíbrio, o dehidro-aripiprazol, o qual é o metabólito ativo, representa cerca de 40% da AUC de aripiprazol no plasma.

Aproximadamente 8% dos caucasianos não apresentam capacidade para metabolizar os substratos de CYP2D6 e são classificados como metabolizadores “pobres” (MP), enquanto os demais são metabolizadores extensivos (ME). Para metabolizadores pobres dos substratos de CYP2D6 é necessário ajuste da dose de aripiprazol (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Os MPs apresentam um aumento de aproximadamente 80% na exposição do aripiprazol e redução de cerca de 30% na exposição ao metabólito ativo em comparação aos MEs, resultando em uma exposição aproximadamente 60% superior às porções ativas totais de uma dose determinada de aripiprazol em

comparação aos MEs. A coadministração de aripiprazol com inibidores conhecidos de CYP2D6 nos MEs, como quinidina ou fluoxetina, praticamente dobra a exposição plasmática do aripiprazol, e é necessário um ajuste da dose (vide **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). As meias-vidas médias de eliminação são de aproximadamente 75 horas e 146 horas para aripiprazol nos MEs e MPs, respectivamente. O aripiprazol não inibe ou induz a via da CYP2D6.

Após uma dose oral única de aripiprazol marcado com [<sup>14</sup>C], aproximadamente 25% e 55% da radioatividade administrada foi recuperada na urina e nas fezes, respectivamente. Menos de 1% de aripiprazol inalterado foi excretado na urina e aproximadamente 18% da dose oral foi recuperada inalterada nas fezes.

#### **Farmacocinética em populações especiais**

**Insuficiência renal:** em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* da creatinina <30 mL/min), a  $C_{\max}$  de aripiprazol (administrado em uma dose única de 15 mg) e de dehidro-aripiprazol aumentou em 36% e 53%, respectivamente, mas a AUC foi 15% menor para o aripiprazol e 7% maior para o dehidro-aripiprazol. A excreção renal de aripiprazol e dehidro-aripiprazol inalterados é inferior a 1% da dose. Não é necessário ajuste da dose em indivíduos com insuficiência renal.

**Insuficiência hepática:** em um estudo de dose única (15 mg de aripiprazol) em indivíduos com graus variáveis de cirrose hepática (Classes Child-Pugh A, B e C), a AUC de aripiprazol, em comparação a indivíduos saudáveis, aumentou em 31% na insuficiência hepática leve, 8% na insuficiência hepática moderada e diminuiu 20% na insuficiência hepática grave. Não foi necessário ajuste da dose em nenhuma dessas diferenças.

**Sexo:** a  $C_{\max}$  e a AUC de aripiprazol e seu metabólito ativo, dehidro-aripiprazol, são de 30% a 40% maiores em mulheres do que em homens e, equivalentemente, o *clearance* oral aparente de aripiprazol é menor nas mulheres. No entanto, essas diferenças são explicadas basicamente pelas diferenças no peso corporal (25%) entre homens e mulheres. Não há recomendação de ajuste de dose com base no sexo.

**Raça:** apesar de não ter sido conduzido um estudo farmacocinético específico para investigar os efeitos da raça sobre a disposição de aripiprazol, a avaliação farmacocinética da população não revelou evidência de diferenças relacionadas à raça clinicamente significativas na farmacocinética de aripiprazol. Não há recomendação de ajuste de dose com base na raça.

**Tabagismo:** com base em estudos com enzimas hepáticas humanas *in vitro*, o aripiprazol não é um substrato para CYP1A2 e também não sofre glicuronidação direta. Por isso, o tabagismo não deve apresentar efeito sobre a farmacocinética de aripiprazol. De forma consistente com esses resultados *in vitro*, a avaliação farmacocinética da população não revelou diferenças significativas na farmacocinética entre fumantes e não fumantes. Não há recomendação de ajuste de dose com base no tabagismo.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

O Harip é contraindicado para pacientes que são hipersensíveis ao aripiprazol ou qualquer um dos seus excipientes. As reações variaram de prurido/urticária a anafilaxia (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Uso em pacientes idosos com psicose associada à demência**

**Aumento da mortalidade em pacientes idosos com psicose associada à demência:** deve-se evitar a utilização em pacientes idosos com psicose associada à demência tratados com drogas antipsicóticas correm maior risco de morte. Análises de dezessete estudos controlados por placebo (duração modal de dez semanas) basicamente em pacientes que recebiam drogas antipsicóticas atípicas revelou risco de morte em pacientes tratados com drogas de 1,6 a 1,7 vezes maior que em pacientes tratados com placebo. Apesar das causas das mortes serem variadas, a maioria dos óbitos pareceu ter natureza cardiovascular (como insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecciosa (como pneumonia). O Harip (aripiprazol) não é aprovado para tratamento de pacientes com psicose associada à demência.

**Eventos adversos cardiovasculares, incluindo AVC (Acidente Vascular Cerebral):** em estudos clínicos controlados por placebo (estudo de duas doses variáveis e uma fixa) de psicose associada à demência, houve uma incidência elevada de eventos adversos cardiovasculares (como AVC, ataque isquêmico transitório), incluindo fatalidades, em pacientes tratados com aripiprazol (idade média: 84 anos; faixa: 78-88 anos). No estudo de dose fixa, houve uma relação de resposta à dose estatisticamente significativa para os eventos adversos cerebrovasculares em pacientes tratados com aripiprazol. O aripiprazol não é aprovado para o tratamento de pacientes com psicose associada à demência.

**Experiência de segurança em pacientes idosos com psicose associada à Doença de Alzheimer:** em três estudos de dez semanas e controlados por placebo de aripiprazol em pacientes idosos com psicose associada à Doença de Alzheimer (n= 938; idade média: 82,4 anos; faixa: 56-99 anos), os eventos adversos emergentes do tratamento que foram relatados com uma incidência  $\geq$  3% e incidência com o aripiprazol no mínimo duas vezes maior que com placebo foram letargia [placebo 2%, aripiprazol 5%], sonolência (incluindo sedação) [placebo 3%, aripiprazol 8%] e incontinência (principalmente incontinência urinária) [placebo 1%, aripiprazol 5%], salivação excessiva [placebo 0%, aripiprazol 4%] e tontura [placebo 1%, aripiprazol 4%].

**Coadministração com Medicamentos de Tratamento Assistido (MAT):** embora a coadministração entre medicamentos de tratamento assistido por medicação (MAT ex: metadona e buprenorfina) e benzodiazepínicos ou outros depressores do SNC (incluindo álcool) possa aumentar a possibilidade de danos, incluindo overdose e morte, a terapia concomitante com MAT pode ser apropriada em alguns pacientes; se o uso concomitante for necessário, recomenda-se gerenciamento e monitoramento cuidadosos.

Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM)

Um complexo de sintomas potencialmente fatal ocasionalmente chamado de Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM) pode ocorrer com a administração de drogas antipsicóticas, incluindo aripiprazol. Casos raros de SNM ocorreram durante o tratamento com aripiprazol na base de dados clínica mundial. As manifestações clínicas da SNM são hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonômica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e arritmia cardíaca).

Sinais adicionais podem incluir creatinofosfoquinase elevada, mioglobulinúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda.

A avaliação diagnóstica dos pacientes com essa síndrome é complicada. Ao se chegar a um diagnóstico, é importante excluir casos em que a apresentação clínica inclua enfermidades médicas sérias (como pneumonia e infecção sistêmica) e sinais e sintomas extrapiramidais (SEP) não tratados ou tratados de forma inadequada. Outras considerações importantes no diagnóstico diferencial incluem toxicidade anticolinérgica central, intermação, febre medicamentosa e patologia do sistema nervoso central.

O tratamento da SNM deve incluir: 1) descontinuação imediata de drogas antipsicóticas e outras drogas não essenciais à terapia concomitante; 2) tratamento sintomático intensivo e monitoramento médico; e 3) tratamento de quaisquer problemas médicos sérios concomitantes para os quais haja tratamentos específicos. Não há consenso quanto a regimes de tratamento farmacológico específicos para SNM não complicada. Se um paciente precisar de tratamento com droga antipsicótica após se recuperar da SNM, deve-se considerar com cautela a reintrodução de terapia. O paciente deve ser monitorado cuidadosamente, já que recidivas de SNM têm sido relatadas.

**Discinesia tardia:** a síndrome de movimentos discinéticos potencialmente involuntários e irreversíveis pode ser desenvolvida por pacientes tratados com drogas antipsicóticas. Apesar de aparentemente haver maior prevalência dessa síndrome entre idosos, especialmente mulheres idosas, é impossível confiar em estimativas de prevalência para prever, na introdução do tratamento antipsicótico, quais pacientes têm maior chance de desenvolver a síndrome. É desconhecido se produtos medicamentosos antipsicóticos diferem quanto ao potencial de causar discinesia tardia. Acredita-se que o risco de desenvolver discinesia tardia e a possibilidade de que ela se torne irreversível aumenta conforme a duração do tratamento e a dose total acumulada de drogas antipsicóticas administradas ao paciente aumentem. No entanto, embora menos comumente, a síndrome pode se desenvolver após períodos de tratamento relativamente curtos a doses baixas.

Não há tratamentos conhecidos para casos estabelecidos de discinesia tardia, apesar de que a síndrome pode diminuir parcial ou completamente se o tratamento antipsicótico for interrompido. Por si só, o tratamento antipsicótico pode, no entanto, suprimir total ou parcialmente os sinais e sintomas da síndrome e, assim, mascarar o processo subjacente. O efeito que a supressão sintomática possui no processo de longo prazo da síndrome é desconhecido.

Dadas essas considerações, o Harip deve ser prescrito de forma que seja mais provável minimizar a ocorrência de discinesia tardia. O tratamento antipsicótico crônico deve ser geralmente reservado a pacientes que sofrem de uma enfermidade crônica (1) que se sabe que seja responsiva a drogas antipsicóticas e (2) para os quais tratamentos alternativos, igualmente eficazes, mas possivelmente menos danosos, não estejam disponíveis ou não sejam adequados. Em pacientes que necessitem de tratamento crônico, a menor dose e a menor duração do tratamento que produza uma resposta clínica satisfatória devem ser buscadas. A necessidade de tratamento contínuo deve ser reavaliada periodicamente. Se aparecerem sinais e sintomas de discinesia tardia em um paciente que esteja recebendo Harip, a descontinuação da droga deve ser considerada. No entanto, alguns pacientes talvez precisem do tratamento com Harip, independentemente da presença da síndrome.

**Hiperglicemia e Diabetes mellitus:** foi relatada hiperglicemia, em alguns casos extrema e associada à cetoacidose ou coma hiperosmolar ou morte, em pacientes tratados com antipsicóticos atípicos. Houve poucos relatos de hiperglicemia em pacientes tratados com aripiprazol (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Apesar de menos pacientes terem sido tratados com aripiprazol, não é conhecido se essa experiência mais limitada é a única razão para a falta de relatos desse tipo. A avaliação da relação entre o uso de antipsicóticos atípicos e anormalidades da glicose é complicada pela possibilidade de um risco elevado subjacente de *diabetes mellitus* em pacientes com esquizofrenia e uma incidência elevada de *diabetes mellitus* na população em geral. Dados esses aspectos conflitantes, a relação entre o uso de antipsicóticos atípicos e eventos adversos relacionados à hiperglicemia não é totalmente compreendida. No entanto, estudos epidemiológicos que não incluíam aripiprazol sugerem um risco elevado de eventos adversos emergentes do tratamento e relacionados à hiperglicemia em pacientes tratados com antipsicóticos atípicos incluídos nesses estudos.

Em virtude de aripiprazol não ser comercializado no momento em que esses estudos foram realizados, não se sabe se aripiprazol está associado a esse risco elevado. Estimativas precisas de risco para eventos adversos relacionados à hiperglicemia em pacientes tratados com antipsicóticos atípicos não estão disponíveis.

Pacientes com diagnóstico estabelecido de *diabetes mellitus* que começaram a receber antipsicóticos atípicos devem ser monitorados regularmente quanto à piora do controle glicêmico. Pacientes com fatores de risco para *diabetes mellitus* (como obesidade, histórico familiar de diabetes) que estejam dando início ao tratamento com antipsicóticos atípicos devem se submeter a testes de glicose sérica em jejum no início do tratamento e periodicamente durante o tratamento. Todos os pacientes tratados com antipsicóticos atípicos devem ser monitorados quanto a sintomas de hiperglicemia, incluindo polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza. Pacientes que desenvolverem sintomas de hiperglicemia durante o tratamento com antipsicóticos atípicos devem se submeter a testes de glicose sérica em jejum. Em alguns casos, a hiperglicemia foi resolvida quando o antipsicótico atípico foi descontinuado. No entanto, alguns pacientes precisaram continuar o tratamento antidiabético, apesar da descontinuação da droga suspeita.

**Comportamentos compulsivos:** relatos de casos pós-comercialização sugerem que pacientes podem apresentar impulsos intensos e incapacidade de controlar esses impulsos durante o tratamento com aripiprazol. Outros impulsos compulsivos, relatados com menos frequência, incluem: impulsos sexuais, compras, compulsão alimentar e outros comportamentos impulsivos ou compulsivos. Como os pacientes podem não reconhecer esses comportamentos como anormais, é importante que o médico responsável pela prescrição questione

aos pacientes ou aos cuidadores destes pacientes especificamente sobre o desenvolvimento de desejos anormais, como impulsos intensos por jogos, compulsões sexuais, por compras, alimentares ou outros impulsos enquanto os pacientes estiverem em tratamento com o aripiprazol. Deve-se notar que os sintomas impulsivos também podem estar associados à doença do paciente. Recomenda-se precaução inclusive do uso do Harip por pacientes com alto risco de comportamentos incontroláveis, o que inclui pacientes com histórico pessoal ou familiar de transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de controle de impulsos, transtorno bipolar, personalidade impulsiva, alcoolismo, abuso de drogas ou comportamento de vícios. Em alguns casos, embora não em todos, observou-se que os impulsos cessaram quando a dose de aripiprazol foi reduzida ou quando o medicamento foi descontinuado. Comportamentos compulsivos podem resultar em danos para o paciente e outros, se não forem reconhecidos. Considere a redução da dose ou a descontinuação do medicamento se um paciente desenvolver tais impulsos.

**Hipotensão ortostática:** o aripiprazol pode causar hipotensão ortostática possivelmente em virtude de seu antagonismo ao receptor  $\alpha 1$ -adrenérgico. A incidência de eventos relacionados à hipotensão ortostática em estudos de curta duração e controlados por placebo em pacientes adultos recebendo aripiprazol oral (n= 2467) incluiu (incidência com aripiprazol, incidência com placebo): hipotensão ortostática (1%, 0,3%), tontura postural (0,5%, 0,3%) e síncope (0,5%, 0,4%). A incidência de uma alteração ortostática significativa na pressão arterial (definida como uma redução na pressão arterial sistólica  $\geq 20$  mmHg acompanhada de uma elevação na frequência cardíaca  $\geq 25$  em comparação entre a posição em pé e a posição supina) para o aripiprazol não foi significativamente diferente do placebo (incidência com aripiprazol, incidência com placebo) em pacientes adultos tratados com aripiprazol oral (4%, 2%). O aripiprazol deve ser usado com cautela em pacientes com doença cardiovascular conhecida (histórico de infarto do miocárdio ou doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca ou anormalidades da condução), doença cerebrovascular ou condições que poderiam predispor os pacientes à hipotensão (desidratação, hipovolemia e tratamento com medicamentos anti-hipertensivos).

**Distúrbios vasculares:** casos de tromboembolismo venoso (TEV) foram notificados com medicamentos antipsicóticos. Uma vez que pacientes tratados com antipsicóticos apresentam frequentemente fatores de risco adquiridos para o TEV, todos os possíveis fatores de riscos para TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com aripiprazol.

**Quedas:** os antipsicóticos, incluindo o aripiprazol, podem causar sonolência, hipotensão postural, instabilidade motora e sensorial, que podem levar a quedas e, consequentemente, fraturas ou outras lesões. Para pacientes com doenças, condições ou que estejam utilizando medicamentos que possam exacerbar esses efeitos, deve-se avaliar o risco de quedas ao iniciar o tratamento antipsicótico, assim como avaliar recorrentemente este risco em pacientes em tratamento com terapia antipsicótica de longo prazo.

**Leucopenia, Neutropenia e Agranulocitose:** efeito da classe: em estudos clínicos e/ou experiência pós-comercialização, têm sido relatados eventos de leucopenia/neutropenia relacionados temporariamente a agentes antipsicóticos, incluindo aripiprazol. Também foi relatada agranulocitose. Fatores de risco possíveis para leucopenia/neutropenia incluem contagem de leucócitos (WBC) preexistente baixa e histórico de leucopenia/neutropenia induzidas pela droga. Pacientes com histórico de WBC baixa clinicamente significativa ou leucopenia/neutropenia induzidas pela droga devem ter seu hemograma completo (CBC) monitorado frequentemente durante os primeiros meses de terapia e a descontinuação de Harip deve ser considerada ao primeiro sinal de queda clinicamente significativa na WBC na ausência de outros fatores causais. Pacientes com neutropenia clinicamente significativa devem ser monitorados cuidadosamente quanto à febre ou outros sinais ou sintomas de infecção e tratados imediatamente, se tais sintomas ou sinais ocorrerem. Pacientes com neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos  $<1000/\text{mm}^3$ ) devem descontinuar Harip e ter sua WBC monitorada até a recuperação.

**Convulsões:** em estudos de curto prazo e controlados por placebo, convulsões ocorreram em 0,1% (3/2467) dos pacientes adultos tratados com aripiprazol oral. Como ocorre com outras drogas antipsicóticas, o aripiprazol deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de convulsões ou com condições que reduzam o limiar convulsivo, como no caso de demência de Alzheimer. Condições que reduzam o limiar convulsivo podem ser mais predominantes em uma população com idade a partir de 65 anos.

**Potencial para comprometimento cognitivo ou motor:** Harip, como outros antipsicóticos, pode comprometer potencialmente as habilidades de julgamento, pensamento ou motoras. Por exemplo, em estudos de curto prazo e controlados por placebo, a sonolência (incluindo sedação) foi relatada em pacientes adultos (n= 2467) tratados com aripiprazol oral (incidência com aripiprazol: 11%, incidência com placebo: 6%). A sonolência (incluindo sedação) levou à descontinuação em 0,3% (8/2467) dos pacientes adultos que recebiam aripiprazol em estudos de curto prazo e controlados por placebo. Apesar da incidência de aumento relativamente modesta desses eventos em comparação ao placebo, os pacientes devem ser alertados sobre o risco de operar máquinas perigosas, incluindo automóveis, até que eles tenham certeza razoável de que a terapia com Harip não os afeta de modo adverso.

**Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas:** durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

**Regulação da temperatura corporal:** a perda da habilidade do corpo em reduzir a temperatura corporal central tem sido atribuída a agentes antipsicóticos. Recomenda-se atenção adequada na prescrição de aripiprazol para pacientes que passarão por situações que possam contribuir para uma elevação na temperatura corporal central (como exercício extenuante, exposição a calor extremo, administração concomitante de medicamento com atividade anticolinérgica, ou sujeição à desidratação) (vide 9. REAÇÕES ADVERSAS).

**Suicídio:** a possibilidade de tentativa de suicídio é inerente a enfermidades psicóticas e transtorno bipolar. Uma supervisão cuidadosa de pacientes de alto risco deve ser realizada durante a terapia. Deve-se prescrever Harip na menor quantidade consistente com o controle eficaz do paciente de modo a reduzir o risco de superdosagem (vide 9. REAÇÕES ADVERSAS).

**Disfagia:** a falta de motilidade do esôfago e aspiração tem sido associadas ao uso de drogas antipsicóticas, incluindo aripiprazol. A pneumonia por aspiração é uma causa comum de morbidade e mortalidade em pacientes idosos, especialmente entre aqueles com demência de Alzheimer avançada. O aripiprazol e outras drogas psicóticas devem ser utilizados com cuidado em pacientes com risco de pneumonia por aspiração (vide 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Uso em pacientes idosos com psicose associada à demência e 9. REAÇÕES ADVERSAS**).

**Uso em pacientes com enfermidades concomitantes:** a experiência clínica com aripiprazol em pacientes com certas enfermidades sistêmicas concomitantes é limitada. Aripiprazol não foi avaliado ou utilizado em uma extensão considerável em pacientes com histórico recente de infarto do miocárdio ou doença cardíaca instável. Pacientes com esses diagnósticos foram excluídos dos estudos clínicos pré-comercialização (vide 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

**Abuso e dependência:** aripiprazol não foi estudado sistematicamente em humanos com relação ao seu potencial de abuso, tolerância ou dependência física. Em estudos de dependência física em macacos, sintomas de abstinência foram observados mediante a interrupção abrupta da administração. Enquanto estudos clínicos não revelaram qualquer tendência para comportamento de busca pela droga, essas observações não foram sistemáticas e não é possível prever com base nessa experiência limitada até que ponto uma droga que age no sistema nervoso central será mal utilizada, usada com fins recreativos e/ou excessivamente utilizada, uma vez que seja comercializada. Consequentemente, os pacientes devem ser avaliados cuidadosamente quanto a um histórico de abuso de drogas. Tais pacientes devem ser rigorosamente observados com relação a sinais de mau uso ou abuso (como desenvolvimento de tolerância, aumento na dose, comportamento de busca pela droga).

#### **Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da fertilidade**

**Carcinogênese:** estudos de carcinogênese foram conduzidos em camundongos ICR e ratos *Sprague-Dawley* (SD) e F344. O aripiprazol foi administrado por dois anos na dieta a doses de 1 mg/kg/dia, 3 mg/kg/dia, 10 mg/kg/dia e 30 mg/kg/dia a camundongos ICR, e 1 mg/kg/dia, 3 mg/kg/dia e 10 mg/kg/dia a ratos F344 (0,2 vezes a 5 vezes e 0,3 vezes a 3 vezes a dose humana máxima recomendada [DHMR] em mg/m<sup>2</sup>, respectivamente). Ademais, os ratos SD receberam doses orais por dois anos a 10 mg/kg/dia, 20 mg/kg/dia, 40 mg/kg/dia e 60 mg/kg/dia (3 vezes a 19 vezes a DHMR em mg/m<sup>2</sup>). O aripiprazol não induziu tumores em camundongos ou ratos machos. Em camundongos fêmeas, as incidências de adenomas na glândula pituitária e adenocarcinomas e adenoacantomas das glândulas mamárias foram altas as doses de 3 mg/kg/dia a 30 mg/kg/dia na dieta (0,1 vez a 0,9 vez a exposição humana à DHRM em mg/m<sup>2</sup>). Em ratos fêmeas, a incidência de fibroadenomas nas glândulas mamárias foi elevada a uma dose de 10 mg/kg/dia na dieta (0,1 vez a exposição humana à DHRM com base na AUC e 3 vezes a DHRM em mg/m<sup>2</sup>); e as incidências de carcinomas adrenocorticais e adenomas/carcinomas adrenocorticais combinados foram elevadas a uma dose oral de 60 mg/kg/dia (14 vezes a exposição humana à DHRM com base na AUC e 19 vezes a DHRM em mg/m<sup>2</sup>). Alterações proliferativas na glândula mamária e pituitária de roedores têm sido observadas após a administração crônica de outros agentes antipsicóticos e são consideradas mediadas pela prolactina. A prolactina sérica não foi medida nos estudos de carcinogenicidade de aripiprazol. No entanto, elevações nos níveis séricos de prolactina foram observados em camundongos fêmeas em um estudo de treze semanas nas doses associadas aos tumores pituitário e da glândula mamária. A prolactina sérica não foi elevada em ratos fêmeas em estudos de dieta de quatro e treze semanas na dose associada a tumores na glândula mamária. A relevância para o risco em humanos dos achados de tumores endócrinos mediados pela prolactina em roedores é desconhecida.

**Mutagênese:** o potencial mutagênico de aripiprazol foi testado no ensaio *in vitro* de mutação reversa bacteriana, ensaio *in vitro* de reparo de DNA bacteriano, ensaio *in vitro* de mutação genética sequencial de células de linfoma de camundongos, ensaio *in vitro* de aberração cromossômica em células de pulmão de hamster chinês (CHL, em inglês), ensaios *in vivo* de micronúcleos de camundongos e em estudo de síntese não programado de DNA em ratos. O aripiprazol e um metabólito (2,3-DCPP) foram clastogênicos em ensaios *in vitro* de aberração cromossômica em células CHL com e sem ativação metabólica. O metabólito 2,3-DCPP produziu elevações no número de aberrações no ensaio *in vitro* nas células CHL na ausência de ativação metabólica. Uma resposta positiva foi obtida no ensaio *in vivo* de micronúcleos de camundongos; no entanto, a resposta foi devida a um mecanismo não considerado relevante em humanos.

**Comprometimento da fertilidade:** ratos fêmeas foram tratados com doses orais de 2 mg/kg/dia, 6 mg/kg/dia e 20 mg/kg/dia (0,6 vez, 2 vezes e 6 vezes a dose humana recomendada máxima [DHRM] em mg/m<sup>2</sup>) de aripiprazol duas semanas antes do acasalamento até o dia 7 de gestação. Irregularidades no ciclo estrogênico e aumento do corpo lúteo foram observados em todas as doses, mas não foi observado comprometimento da fertilidade. Aumento nas perdas de pré-implantação foi observado nas doses de 6 mg/kg e 20 mg/kg, e diminuição do peso fetal foi observada na dose de 20 mg/kg. Ratos machos foram tratados com doses orais de 20 mg/kg/dia, 40 mg/kg/dia e 60 mg/kg/dia (6 vezes, 13 vezes e 19 vezes a DHRM em mg/m<sup>2</sup>) de aripiprazol nove semanas antes do acasalamento e durante o acasalamento. Distúrbios na espermatogênese foram observados na dose de 60 mg/kg, e atrofia na próstata foi observada nas doses 40 mg/kg e 60 mg/kg, mas não foi observado comprometimento da fertilidade.

#### **Uso em populações específicas**

**Gravidez: Categoria de risco na gravidez: C** as evidências disponíveis são inconclusivas ou inadequadas para determinar o risco fetal quando usadas em mulheres grávidas ou em potencial para engravidar. Em estudos com animais, o aripiprazol demonstrou toxicidade do desenvolvimento, incluindo possíveis efeitos teratogênicos em ratos e coelhos. Ratas prenhes foram tratadas com doses orais de 3 mg/kg/dia, 10 mg/kg/dia e 30 mg/kg/dia (1 vez, 3 vezes e 10 vezes a dose humana recomendada máxima [DHRM] em mg/m<sup>2</sup>) de aripiprazol durante o período de organogênese. A gestação foi levemente prolongada a 30 mg/kg. O tratamento causou um leve atraso no desenvolvimento fetal, conforme evidenciado pelo peso fetal reduzido (30 mg/kg), testículos retidos (30 mg/kg) e atraso na ossificação esquelética (10 mg/kg e 30



mg/kg). Não houve efeitos adversos na sobrevivência embriofetal ou do filhote. A prole nascida apresentou peso corporal reduzido (10 mg/kg e 30 mg/kg) e incidências elevadas de nódulos hepatodiafragmáticos e hérnia diafragmática a 30 mg/kg (os outros grupos de dose não foram examinados com relação a esses achados). Também foi observada baixa incidência de hérnia diafragmática em fetos expostos a 30 mg/kg. No período pós-natal, foi observada abertura vaginal tardia a 10 mg/kg e 30 mg/kg e desempenho reprodutivo comprometido (redução da taxa de fertilidade, de corpo lúteo, de implantes e de fetos vivos, e aumento na perda pós-implantação, provavelmente mediada por efeitos na prole feminina) foi observado a 30 mg/kg. Foi observada certa toxicidade materna a 30 mg/kg. No entanto, não houve evidências que sugiram que esses efeitos no desenvolvimento foram secundários à toxicidade materna. Coelhas prenhes foram tratadas com doses orais de 10 mg/kg/dia, 30 mg/kg/dia e 100 mg/kg/dia (2 vezes, 3 vezes e 11 vezes a exposição humana da DHRM com base na AUC e 6 vezes, 19 vezes e 65 vezes a DHRM em mg/m<sup>2</sup>) de aripiprazol durante o período de organogênese. Foram observados redução no consumo alimentar materno e elevação nos abortos a 100 mg/kg. O tratamento causou elevação na mortalidade fetal (100 mg/kg), peso fetal reduzido (30 mg/kg e 100 mg/kg), incidência elevada de uma anormalidade esquelética (sternebrae fundida a 30 mg/kg e 100 mg/kg) e variações esqueléticas de menor relevância (100 mg/kg). Em um estudo no qual ratos foram tratados com doses orais de 3 mg/kg/dia, 10 mg/kg/dia e 30 mg/kg/dia (1 vez, 3 vezes e 10 vezes a DHRM em mg/m<sup>2</sup>) de aripiprazol no pré-natal e no pós-natal (do dia 17 de gestação até o dia 21 pós-parto), toxicidade materna leve e gestação levemente prolongada foram observadas a 30 mg/kg. Uma elevação no número de natimortos e reduções no peso dos filhotes (persistindo durante a idade adulta) e na sobrevivência foram observadas nessa dose. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. É desconhecido se aripiprazol pode causar danos ao feto quando administrado a uma mulher grávida ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. Recém-nascidos que foram expostos à fármacos antipsicóticos durante o terceiro trimestre de gravidez apresentam o risco para sintomas extrapiramidais e/ou de abstinência após o parto. Há relatos de agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória e distúrbio alimentar nestes recém-nascidos. Essas complicações variaram em gravidade; enquanto em alguns casos os sintomas foram autolimitados, em outros foi requerido suporte da unidade de terapia intensiva (UTI) e de hospitalização prolongada. Existem relatos muito raros desses eventos com a exposição ao aripiprazol. As pacientes devem avisar ao médico se engravidarem ou se pretendem engravidar durante o tratamento com aripiprazol. Harip deve ser utilizado durante a gravidez apenas se os benefícios potenciais compensarem o possível risco ao feto.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Trabalho de parto:** o efeito de aripiprazol no trabalho de parto em humanos é desconhecido.

**Uso por lactantes:** aripiprazol é excretado no leite materno humano.

**Uso pediátrico:** não há indicação aprovada para o uso de aripiprazol em pacientes pediátricos.

**Uso geriátrico:** não há necessidade de ajuste de dose em pacientes idosos. Em estudos formais de farmacocinética de dose única (com aripiprazol administrado em dose única de 15 mg), o *clearance* do aripiprazol foi 20% menor em indivíduos idosos ( $\geq 65$  anos) em comparação a indivíduos adultos mais jovens (18 a 64 anos). No entanto, não houve efeito detectável atribuível à idade na análise de farmacocinética da população de pacientes esquizofrênicos. Além disso, a farmacocinética de aripiprazol após múltiplas doses em pacientes idosos aparentou ser semelhante à observada em indivíduos saudáveis e jovens. Dos 13.543 pacientes tratados com aripiprazol oral em estudos clínicos, 1.073 (8%) tinham no mínimo 65 anos de idade e 799 (6%) tinham no mínimo 75 anos de idade. A maior parte (81%) dos 1.073 pacientes foi diagnosticada com Demência do tipo de Alzheimer.

Estudos de aripiprazol controlados por placebo em esquizofrenia e mania bipolar não incluíram uma quantidade suficiente de indivíduos com no mínimo 65 anos de idade para determinar se eles respondem de forma diferente dos indivíduos mais jovens. Estudos em pacientes idosos com psicose associada à Doença de Alzheimer sugeriram que possa haver um perfil de tolerância diferente nessa população em comparação a pacientes mais jovens com esquizofrenia (vide 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Uso em pacientes idosos com psicose associada à demência**). A segurança e a eficácia de aripiprazol no tratamento de pacientes com psicose associada à Doença de Alzheimer não foram estabelecidas. Se for decidido tratar tais pacientes com aripiprazol, deve-se ter cautela.

**Pacientes com insuficiência hepática:** não é necessário o ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática com score de Child-Pugh entre 15 e 90 ml/min.

Pacientes com insuficiência renal: não é necessário o ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal com TFG entre 5 e 15.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Em virtude dos efeitos principais de aripiprazol sobre o sistema nervoso central, deve-se ter cautela quando Harip for administrado em combinação com álcool ou outras drogas com ação central. Devido ao seu antagonismo do receptor alfa adrenérgico, aripiprazol possui o potencial de intensificar os efeitos de certos agentes anti-hipertensivos.

**Potencial de outras drogas afetarem aripiprazol:** aripiprazol não é um substrato das enzimas CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2E1. Aripiprazol também não sofre glicuronidação direta. Isto sugere que uma interação de aripiprazol com inibidores ou indutores dessas enzimas, ou outros fatores, como tabagismo, seja improvável. CYP3A4 e CYP2D6 são responsáveis pelo metabolismo de aripiprazol. Os agentes indutores de CYP3A4 (como carbamazepina) podem causar uma elevação no *clearance* de aripiprazol e redução nos níveis séricos. Inibidores de CYP3A4 (como cetoconazol) ou CYP2D6 (como quinidina, fluoxetina ou paroxetina) podem inibir a eliminação de aripiprazol e causar elevação nos níveis séricos.

**Cetoconazol e outros inibidores de CYP3A4:** a coadministração de cetoconazol (200 mg/dia por quatorze dias) com uma dose única de 15 mg de aripiprazol elevou a AUC de aripiprazol e de seu metabólito ativo em 63% e 77%, respectivamente. O efeito de uma dose mais alta de cetoconazol (400 mg/dia) não foi estudado. Quando cetoconazol é administrado concomitantemente com aripiprazol, a dose de aripiprazol

deve ser reduzida para a metade de sua dose normal. Espera-se que outros inibidores fortes de CYP3A4 (itraconazol) tenham efeitos similares e necessitem de reduções semelhantes na dose; inibidores moderados (eritromicina, suco de toranja [*grapefruit*, em inglês]) não foram estudados. Quando um inibidor de CYP3A4 for retirado da terapia combinada, a dose de aripiprazol deve ser elevada.

**Quinidina e outros inibidores de CYP2D6:** a coadministração de uma dose única de 10 mg de aripiprazol com quinidina (166 mg/dia por treze dias), um potente inibidor de CYP2D6, elevou a AUC de aripiprazol em 112%, mas reduziu a AUC de seu metabólito ativo, dehidro-aripiprazol, em 35%. A dose de aripiprazol deve ser reduzida para a metade de sua dose normal quando quinidina for administrada concomitantemente com aripiprazol. Espera-se que outros inibidores significativos de CYP2D6, como fluoxetina ou paroxetina, tenham efeitos similares e levem a reduções semelhantes da dose. Quando um inibidor de CYP2D6 for retirado da terapia combinada, a dose de aripiprazol deve ser elevada.

**Carbamazepina e outros indutores de CYP3A4:** a coadministração de carbamazepina (200 mg, duas vezes ao dia), um indutor potente de CYP3A4, com aripiprazol (30 mg/dia) resultou em uma redução aproximada de 70% nos valores da  $C_{max}$  e AUC de aripiprazol e seu metabólito ativo, dehidro-aripiprazol. Quando carbamazepina é adicionada à terapia com aripiprazol, a dose deste deve ser dobrada. Aumentos adicionais na dose devem ser baseados na avaliação clínica. Quando carbamazepina for retirada da terapia combinada, a dose de aripiprazol deve ser reduzida.

**Potencial de aripiprazol afetar outras drogas:** há baixa probabilidade de aripiprazol causar interações farmacocinéticas clinicamente importantes com drogas metabolizadas pelas enzimas do citocromo P450. Em estudos *in vivo*, doses entre 10 mg/dia e 30 mg/dia de aripiprazol não apresentaram efeito significativo no metabolismo por substratos de CYP2D6 (dextrometorfano), CYP2C9 (varfarina), CYP2C19 (omeprazol, varfarina) e CYP3A4 (dextrometorfano). Além disso, aripiprazol e dehidro-aripiprazol não apresentaram potencial para alterar o metabolismo mediado por CYP1A2 *in vitro*. Não foram observados efeitos de aripiprazol sobre a farmacocinética de lítio ou valproato.

**Medicações associadas a prolongamento do intervalo QT:** a coadministração com outro medicamento conhecido por prolongar o intervalo QT deve ser realizada com cautela, devido ao risco de efeitos aditivos no intervalo QT que podem levar a eventos adversos cardíacos graves, incluindo *torsade de pointes*.

**Álcool:** não houve diferença significativa entre aripiprazol administrado concomitantemente com etanol e placebo coadministrado com etanol sobre o desempenho das habilidades motoras totais ou sobre as respostas a estímulos em indivíduos saudáveis. Como ocorre com a maior parte dos medicamentos psicoativos, os pacientes devem ser alertados para evitar ingerir álcool durante o tratamento com Harip.

**Drogas sem interações clinicamente importantes com este medicamento:** não é necessário ajuste na dosagem quando administrado concomitantemente ao aripiprazol: famotidina, valproato, lítio, lamotrigina, dextrometorfano, varfarina e omeprazol.

**Anormalidades em testes laboratoriais:** uma comparação entre grupos em estudos de três a seis semanas e controlados por placebo em adultos não revelou diferenças medicamente importantes entre os grupos de aripiprazol e placebo nas proporções de pacientes apresentando alterações potencial e clinicamente significativas nos parâmetros de rotina de bioquímica sérica, hematologia ou análise de urina. De maneira semelhante, não foram observadas diferenças entre aripiprazol e placebo na incidência de descontinuações em razão de alterações na bioquímica sérica, hematologia ou análise de urina em pacientes adultos.

**Alterações no ECG:** comparações entre grupos para a análise conjunta de estudos controlados por placebo em pacientes com esquizofrenia e mania bipolar não revelaram diferenças significativas entre aripiprazol oral e placebo na proporção de pacientes apresentando alterações potencialmente importantes nos parâmetros do ECG. Aripiprazol foi associado a uma elevação mediana na frequência cardíaca de duas batidas por minuto, em comparação à ausência de elevação entre pacientes recebendo placebo.

**Interação com nicotina:** a avaliação farmacocinética da população não revelou diferenças farmacocinéticas significativas entre fumantes e não fumantes.

**Interação com alimentos:** Harip pode ser administrado com ou sem alimentos.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições o prazo de validade é de 36 meses a contar da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Harip 10 mg e 20 mg apresenta-se na forma de um comprimido simples oblongo, não sulcado, de coloração amarela.

Harip 15 mg e 30 mg apresenta-se na forma de um comprimido simples circular, não sulcado, de coloração amarela.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Esquizofrenia

A dose de início e a dose alvo recomendadas para Harip é de 10 mg/dia ou 15 mg/dia uma vez ao dia, independente das refeições.

Aripiprazol tem sido avaliado sistematicamente e demonstrou ser eficaz em uma variação de dose entre 10 mg/dia e 30 mg/dia; no entanto,

doses superiores a 10 mg/dia ou 15 mg/dia não foram mais eficazes. Em geral, aumentos na dosagem não devem ser feitos antes de duas semanas, o tempo necessário para se atingir o estado de equilíbrio.

**Tratamento de manutenção:** a manutenção da eficácia na esquizofrenia foi demonstrada em um estudo envolvendo pacientes com esquizofrenia que permaneceram com sintomas estáveis ao receber outros medicamentos antipsicóticos por períodos de, no mínimo, três meses. Esses pacientes tiveram seus medicamentos descontinuados, foram randomizados para 15 mg/dia de aripiprazol ou placebo e foram monitorados quanto à recidiva. Os pacientes devem ser reavaliados periodicamente para determinar a necessidade de continuar com o tratamento de manutenção.

**Troca de outros antipsicóticos:** não há dados coletados de forma sistemática para avaliar especificamente pacientes com esquizofrenia que tenham trocado outros antipsicóticos por aripiprazol, ou dados relativos à administração concomitante com outros antipsicóticos. Ao passo que a descontinuação imediata do tratamento antipsicótico anterior possa ser aceitável para alguns pacientes com esquizofrenia, a descontinuação mais gradual pode ser mais adequada para os demais pacientes. Em todos os casos, o período de sobreposição da administração dos antipsicóticos deve ser minimizado.

### **Transtorno bipolar**

A dose de início e a dose alvo recomendada é de 15 mg uma vez ao dia como monoterapia ou como terapia adjuntiva com lítio ou valproato. Harip deve ser administrado independentemente das refeições. A dose pode ser elevada para 30 mg/dia com base na resposta clínica. A segurança das doses superiores a 30 mg/dia não foi avaliada em estudos clínicos.

**Tratamento de manutenção:** a manutenção da eficácia no transtorno bipolar do tipo I foi demonstrada em um estudo envolvendo pacientes que permaneceram com sintomas estáveis ao receberem aripiprazol (15 mg/dia ou 30 mg/dia, como monoterapia) por, no mínimo, seis semanas consecutivas. Esses pacientes tiveram seus medicamentos descontinuados, foram randomizados para aripiprazol ou placebo na mesma dose em que foram estabilizados e foram monitorados quanto à recidiva. Os pacientes devem ser reavaliados periodicamente para determinar a necessidade de continuar com o tratamento de manutenção.

**Ajuste da dosagem:** ajustes da dosagem em adultos não são habitualmente indicados de acordo com a idade, sexo, etnia ou estado da insuficiência renal ou hepática.

**Ajuste da dosagem para pacientes recebendo aripiprazol concomitantemente a inibidores fortes de CYP3A4:** quando for indicada a administração concomitante de aripiprazol com inibidores fortes de CYP3A4, como cetoconazol ou claritromicina, a dose de aripiprazol deve ser reduzida para a metade da dose habitual. Quando um inibidor de CYP3A4 for retirado da terapia combinada, a dose de aripiprazol deve ser então elevada.

**Ajuste da dosagem para pacientes recebendo aripiprazol concomitantemente a inibidores de CYP2D6 em potencial:** quando ocorrer a administração concomitante de aripiprazol com inibidores de CYP2D6 em potencial, como quinidina, fluoxetina ou paroxetina, a dose de aripiprazol deve ser reduzida, no mínimo, até a metade de sua dose normal. Quando um inibidor de CYP2D6 for retirado da terapia combinada, a dose de aripiprazol deve ser então elevada.

**Ajuste da dosagem para pacientes recebendo indutores de CYP3A4 em potencial:** quando um indutor de CYP3A4 em potencial, como carbamazepina, é incluído na terapia com aripiprazol, a dose de aripiprazol deve ser dobrada. Aumentos adicionais na dose devem ser baseados na avaliação clínica. Quando um indutor de CYP3A4 for retirado da terapia combinada, a dose de aripiprazol deve ser reduzida para 10 mg ou 15 mg.

**Ajuste de dosagem para pacientes metabolizadores pobres de substratos de CYP2D6:** a dose habitual de aripiprazol deve ser reduzida pela metade em pacientes metabolizadores pobres de substratos de CYP2D6. Ajustes adicionais podem ser necessários com base na avaliação clínica.

Não há estudos sobre os efeitos dos comprimidos de aripiprazol administrados por vias não recomendadas. Dessa forma, para a segurança e eficácia da apresentação farmacêutica, a administração deve ser feita apenas por via oral.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As reações adversas mais comuns em pacientes adultos ( $\geq 10\%$ ) foram náusea, vômito, constipação, cefaleia, acatisia, ansiedade, insônia, inquietação, redução dos níveis de HDL, redução de peso, aumento  $> 7\%$  do peso corpóreo, agitação, irritações de pele, eventos extrapiramidais, sonolência, sedação, tremor e fadiga.

A seguir estão descritas as incidências dos eventos adversos relatados em pacientes que utilizaram aripiprazol.

**Muito comuns:** ocorreram em  $\geq 10\%$  dos pacientes que utilizam este medicamento;

**Comuns (frequentes):** ocorreram em  $\geq 1\%$  e  $< 10\%$  dos pacientes que utilizam este medicamento;

**Incomuns (infrequentes):** ocorreram em  $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$  dos pacientes que utilizam este medicamento;

Raros: ocorreram em  $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$  dos pacientes que utilizam este medicamento.

**Cardiovasculares:** *angina pectoris*: 0,1% – 1%; bloqueio atrioventricular: 0,1% – 1%; bradiarritmia:  $< 0,1\%$ ; parada cardiorrespiratória: 0,1% – 1%; insuficiência cardiorrespiratória: 0,1% – 1%; infarto do miocárdio: 0,1% – 1%; hipotensão ortostática: 0,2% – 4%; prolongamento do intervalo QT: 0,1% – 1%; taquicardia:  $< 2\%$ .

**Dermatológicos:** *rash* cutâneo:  $< 2\%$ ; irritação de pele: 12,4%.

**Endócrinos: redução dos níveis de HDL:** 3,7% – 13,5%; redução dos níveis de prolactina: < 0,1%; diabetes: 0,1% – 1% (incluindo aumento da insulina no sangue, diminuição da tolerância a carboidratos, *diabetes mellitus* não dependente de insulina, tolerância à glicose diminuída e glicosúria); cetoacidose diabética: < 0,1%; hiperglicemia: 0,8% – 8%; aumento dos níveis de prolactina: 0,1% – 1%; aumento dos níveis de LDL: 2,2% - 9,6%; aumento dos níveis de colesterol sérico: 1,1% - 3,6%; aumento dos níveis de triglicérides séricos: 1% - 9,7%

**Redução de peso:** 4% - 15,4%; aumento de > 7% do peso corpóreo: 2,5% – 21,5%.

**Gastrointestinais:** desconforto abdominal: 2% – 3%; constipação: 5% – 11%; diarreia: 3%; salivação excessiva: 3,1% – 8,1%; aumento de apetite: 3% – 7%; indigestão: 9%; náusea: 8% – 15%; dor de dente: 4%; vômitos: 3% – 11%; xerostomia: 2% – 5%.

**Hematológicos:** leucopenia: < 1%; neutropenia: < 1%; trombocitopenia: > 1%.

**Hepáticos:** doença hepática induzida por drogas: < 1%.

**Imunológicos:** reação de hipersensibilidade: > 0,1%.

**Musculoesqueléticos:** artralgia: 2% – 4%; dores nas costas: 4%; rigidez muscular: 4%; dores musculoesqueléticas: 3%; mialgia: 2% - 3%; dores nos membros: 4%; rabdomiólise: < 0,1%; espasmos: 2%; trismo: 0,1% - 1%.

**Neurológicos:** acatisia: 2% – 25%; confusão: 4% – 10%; distonia: 2% – 4,8%; eventos extrapiramidais: 2% – 27,3%; cefaleia: 10% – 27%; insônia: 8% – 18%; sedação: 3% – 21%; convulsões: > 0,3%; sonolência: 6% – 26,3%; tremor: 2% – 11,8%.

**Oftálmicos:** visão embaçada: 3% - 8%; crise oculógira: 0,1% - 1%.

**Psiquiátricos:** agitação: 19%; ansiedade: 4% – 17%; inquietação: 2% – 12%; sensação de nervosismo: 3%.

**Reprodutivos:** ejaculação tardia: 0,1% – 1%.

**Respiratórios:** tosse: 3%; congestão nasal: 2%; nasofaringite: 9%; dor de garganta: 3%; infecções respiratórias superiores: 4% - 6%.

**Outros:** angioedema: 0,1% – 1%; fadiga: 2% – 17%; dor: 3%.

**Outros eventos com incidência desconhecida:** taquicardia supraventricular paroxística; *torsades de pointes*; erupção medicamentosa acneiforme; galactorreia; hiperprolactinemia; síndrome metabólica; síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético; desmotilidade e aspiração esofágica; pancreatite; agranulocitose; acidente vascular cerebral (AVC); discinesia tardia; acidente isquêmico transitório; aumento do risco de suicídio; comportamentos compulsivos; impulsividade; comportamentos suicidas; soluço; pneumonite de hipersensibilidade crônica; morte; aumento da temperatura corporal; síndrome neuroléptica maligna (SNM); prolongamento do intervalo QT; dispepsia; desconforto estomacal; vertigem; distonia e contrações anormais prolongadas de conjuntos de músculos.

**Reações adversas dose dependentes, como sonolência (incluindo sedação), acatisia, distonia e ganho de peso foram relatadas**

**Reações adversas associadas à descontinuação do tratamento em esquizofrenia:** no geral, houve pouca diferença na incidência de descontinuação devida a reações adversas em pacientes tratados com aripiprazol (7%) e tratados com placebo (9%). Os tipos de reações adversas que levaram à descontinuação foram semelhantes para os pacientes tratados com aripiprazol e os tratados com placebo.

**Reações adversas associadas à descontinuação do tratamento na mania bipolar:** no geral, houve pouca diferença na incidência de descontinuação devida a reações adversas em pacientes tratados com aripiprazol (10%) e aqueles tratados com placebo (10%). Os tipos de reações adversas que levaram à descontinuação foram semelhantes para os pacientes tratados com aripiprazol e os tratados com placebo.

**Outras reações adversas observadas durante a avaliação pré-comercialização de aripiprazol:** abaixo pode ser encontrada uma relação dos termos do MedDRA que refletem as reações adversas como definidas em **9. REAÇÕES ADVERSAS**, relatadas por pacientes tratados com aripiprazol oral em doses múltiplas  $\geq 2$  mg/dia durante qualquer fase de um estudo no banco de dados de 13.543 pacientes adultos. Todos os eventos avaliados como possíveis reações adversas foram incluídos, exceto pelos eventos mais frequentes. Além disso, reações adversas médica ou clinicamente significativas, em especial aquelas provavelmente mais úteis para o médico responsável pela prescrição, ou que apresentam plausibilidade farmacológica, também foram incluídas. Eventos já listados em outras partes de **9. REAÇÕES ADVERSAS**, ou aqueles mencionados em **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** ou **10. SUPERDOSE** foram excluídos.

Apesar de as reações relatadas terem ocorrido durante o tratamento com aripiprazol, elas não foram necessariamente causadas pelo medicamento. Os eventos são, ainda, categorizados pela classe de sistemas de órgãos e listados em frequência decrescente de acordo com as definições abaixo:

**Comuns (frequentes):** ocorreram em  $\geq 1/100$  e  $< 1/10$  dos pacientes que utilizam este medicamento (apenas aqueles ainda não listados nos resultados tabelados de estudos controlados por placebo aparecem nessa relação);

**Incomuns (infrequentes):** ocorreram em  $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$  dos pacientes que utilizam este medicamento;

**Raros:** ocorreram em  $\geq 1/10000$  e  $< 1/1000$  dos pacientes que utilizam este medicamento.

**Distúrbios cardíacos:** incomuns – palpitações, extrassístoles, taquicardia sinusal, fibrilação atrial e isquemia miocárdica. Raros – *flutter* atrial, taquicardia supraventricular e taquicardia ventricular.

**Distúrbios oculares:** incomuns – fotofobia, diplopia, edema na pálpebra e fotopsia.

**Distúrbios gastrointestinais:** incomuns – doença do refluxo gastroesofágico, edema de língua e esofagite. Raro – pancreatite.

**Distúrbios gerais e condições no local de administração:** comuns – astenia, edema periférico, dor no peito, pirexia e irritabilidade.

Incomuns – edema facial, angioedema e sede. Raro – hipotermia.

**Distúrbios hepatobiliares:** raros – hepatite e icterícia.

**Lesões, intoxicação e complicações do procedimento:** comum – queda. Incomum – automutilação. Raro – insolação.

**Investigações:** comum – creatinofosfoquinase elevada. Incomuns – enzima hepática elevada, ureia sérica elevada, creatinina sérica elevada e bilirrubina sérica elevada. Raros – lactato desidrogenase sérico elevada e gama glutamil transferase elevada.

**Distúrbios metabólicos e nutricionais:** comuns – anorexia, hipocalemia, hiponatremia e polidipsia. Raro – cetoacidose diabética.

**Distúrbio musculoesquelético e do tecido conjuntivo:** incomuns – fraqueza muscular, compressão muscular e mobilidade reduzida.

**Distúrbios do sistema nervoso:** comuns – coordenação anormal e discinesia. Incomuns – distúrbio na fala, parkinsonismo, comprometimento da memória, rigidez de roda dentada, acidente vascular cerebral, hipocinesia, discinesia tardia, hipotonia, mioclonia, hipertonia, acinesia e bradicinesia. Raros – convulsão de grande mal e coreoatetose.

**Transtornos psiquiátricos:** comum – ideação suicida. Incomuns – agressividade, perda da libido, tentativa de suicídio, hostilidade, libido elevada, raiva, anorgasmia, delírios, automutilação intencional, suicídio concluído, tique e ideação homicida. Raros – catatonia e sonambulismo.

**Distúrbios renais e urinários:** incomuns – retenção urinária, poliúria e noctúria.

**Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas:** incomuns – menstruação irregular, disfunção erétil, amenorreia e dor nas mamas. Raros – ginecomastia e priapismo.

**Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:** comuns – congestão nasal, dispneia e pneumonia por aspiração.

**Distúrbios cutâneos e subcutâneos:** comuns – hiperidrose. Incomuns – prurido, reação fotossensível, alopecia e urticária.

**Distúrbios vasculares:** comum – hipertensão.

#### **Experiência pós-comercialização**

As reações adversas abaixo foram identificadas durante o uso após a aprovação de aripiprazol. Em razão de essas reações serem relatadas voluntariamente por uma população de tamanho indeterminado, nem sempre é possível estabelecer uma relação causal com a exposição à droga: ocorrências raras de reação alérgica (reação anafilática, angioedema, laringoespasma, prurido/urticária ou espasmo orofaríngeo), gripe, crise oculogírica (movimentos involuntários dos olhos), dor testicular, depressão, dor esofágica, apetite aumentado, tendinite, arrepios, perturbação afetiva, mal-estar, doença de Parkinson, leucocitose (aumento da contagem de leucócitos no sangue), disgeusia (alteração do paladar), eructação (arrotos), irritação na garganta, comportamento anormal, tromboembolismo venoso, oscilação da glicose sérica e comportamentos compulsivos relacionados à jogos, alimentação, compras e sexo. Estes comportamentos compulsivos são raros, ocorrem em especial no início ou aumento de dose do medicamento e cessaram com a redução da dose ou interrupção do tratamento.

Os profissionais de saúde devem monitorar e alertar os pacientes e cuidadores sobre a possibilidade de ocorrência de comportamento compulsivo. Deve ser considerada a redução de dose ou a interrupção do tratamento com aripiprazol, caso o paciente apresente este comportamento.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

A terminologia do MedDRA tem sido utilizada para classificar as reações adversas.

### **Experiência em humanos**

Um total de 76 casos de superdosagem deliberada ou acidental com aripiprazol oral foi reportado mundialmente. Eles incluem superdosagens com aripiprazol isolado e combinado a outras substâncias. Não foi relatada fatalidade nesses casos. Dos 44 casos com resultados conhecidos, 33 casos tiveram recuperação sem sequelas e em um caso houve recuperação com sequelas (midríase e sensação de anormalidade). O maior caso conhecido de ingestão aguda com resultado conhecido envolveu 1080 mg de aripiprazol (36 vezes a dose diária recomendada máxima) por um paciente que teve recuperação completa. Nos 76 casos, estão incluídos 10 casos de superdosagem deliberada ou acidental de crianças (com, no máximo, 12 anos de idade) envolvendo ingestões de aripiprazol de até 195 mg, sem fatalidades. As reações adversas comuns (relatadas em, no mínimo, 5% de todos os casos de superdosagem) relatadas na superdosagem de aripiprazol oral (isolado ou combinado a outras substâncias) incluem vômito, sonolência e tremores. Outros sinais e sintomas clinicamente importantes observados em um ou mais pacientes com superdosagem de aripiprazol (isolado ou combinado a outras substâncias) incluem acidose, agressividade, aspartato aminotransferase elevado, fibrilação atrial, bradicardia, coma, estado de confusão, convulsão, creatinofosfoquinase sérica elevada, nível de consciência deprimido, hipertensão, hipocalemia, hipotensão, letargia, perda de consciência, prolongamento do complexo QRS, prolongamento do QT, pneumonia por aspiração, parada respiratória, condição epiléptica e taquicardia.

### **Conduta em caso de superdose**

Não há informações específicas sobre o tratamento da superdosagem com aripiprazol. Deve ser realizado um eletrocardiograma em caso de superdosagem. Se houver prolongamento do intervalo QT, deve-se fazer o monitoramento cardíaco. De outra forma, a conduta em caso de superdosagem deve se concentrar em terapia de apoio, mantendo as vias aéreas adequadas, oxigenadas e ventiladas, além de tratar os sintomas. Deve-se manter uma supervisão e um monitoramento médico rigoroso até a recuperação do paciente.

**Carvão vegetal:** em caso de superdosagem de Harip, a administração precoce de carvão vegetal pode ser útil para evitar parcialmente a absorção de aripiprazol. A administração de 50 g de carvão vegetal ativado, uma hora após uma dose oral única de 15 mg de aripiprazol, reduziu a AUC e a  $C_{\text{máx}}$  médias de aripiprazol em 50%.

**Hemodiálise:** apesar de não haver informações sobre o efeito da hemodiálise no tratamento de uma superdosagem de aripiprazol, é improvável que a hemodiálise seja útil na resolução da superdosagem, já que aripiprazol tem grande afinidade com as proteínas séricas.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## 11. REFERÊNCIAS

1. Bramer S, et al. *An open label study of aripiprazole (OPC-14597) in healthy adults with poor and extensive metabolizer genotypes for cytochrome P<sub>450</sub> 2D6, and the effect of coadministered quinidine on aripiprazole pharmacokinetics (Study No. 31-98-207)*. Otsuka Maryland Research Institute, 1º de junho de 2001. Número de controle de documentos BMS 920011708. Tabela 11.3.2A, p62.
2. Bramer S, et al. *A Double-Blind, Placebo-controlled Study of the Effects of Oral Administered Ketoconazole on OPC-14597 Pharmacokinetics in Healthy Adult Male and Female Subjects (Study No. 31-98-206)*. Otsuka Maryland Research Institute, 5 de junho de 2001. Número de controle de documentos BMS 920011707. Tabelas 11.3.1A-11.3.1B, p62-63.
3. Kornhauser D et al. *Safety, tolerability and pharmacokinetics of aripiprazole and carbamazepine in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: Interim report on pharmacokinetics and preliminary safety data. (Study No. CN138-022)*. Bristol-Myers Squibb Company. 9 de agosto de 2002. Número de controle de documentos BMS 930002163. Tabela 11.2.1, p 62.
4. Kornhauser D et al. *Safety, tolerability and pharmacokinetics of aripiprazole and carbamazepine in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: Interim report on pharmacokinetics and preliminary safety data. (Study No. CN138-022)*. Bristol-Myers Squibb Company. 9 de agosto de 2002. Número de controle de documentos BMS 930002163. Tabela 11.2.1, p 62 e Tabela 11.2.2 p 64.
5. Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs, Second Edition. Report of CIOMS Working Groups III and V, Geneva 1999. 104 Caraco, Y, Sheller J, and Wood, A., *Pharmacogenetic Determinants of Codeine Induction by Rifampin: The Impact on Codeine's Respiratory, Psychomotor and Miotic Effects*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. Volume 281 p 330-336, 1997.

## III - DIZERES LEGAIS

MS - 1.2568.0308

Farmacêutico Responsável: Dr. Luiz Donaduzzi

CRF-PR 5842

Registrado e fabricado por:

PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA

Rua Mitsugoro Tanaka, 145

Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo – PR

CNPJ 73.856.593/0001-66

Indústria Brasileira

CAC - Centro de Atendimento ao Consumidor

0800-709-9333

cac@pratidonaduzzi.com.br

www.pratidonaduzzi.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10450- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  1. INDICAÇÕES 2 RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP  VPS	Comprimido de 10 mg, 15 mg, 20 mg ou 30 mg em embalagem com 10, 15, 30 ou 60 comprimidos.  Comprimido de 10 mg, 15 mg, 20 mg ou 30 mg em embalagem com 10, 15, 30, 60, 300 ou 500 comprimidos.
25/01/2023	0079130/23-2	10450- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?  8. POSOLOGIA	VP VPS	Comprimido de 10 mg, 15 mg, 20 mg ou 30 mg em embalagem com 10, 15, 30 ou 60 comprimidos.
28/09/2021	3825261/21-2	10450- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimido de 10 mg, 15 mg, 20 mg ou 30 mg em embalagem com 10, 15, 30 ou 60 comprimidos.
28/12/2020	4611668/20-1	10450- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC	-	-	-	-	CORREÇÃO ORTOGRÁFICA	VP/VPS	Comprimido de 10 mg, 15 mg, 20 mg ou 30 mg em embalagem com 10,

		60/12							15, 30 ou 60 comprimidos.
24/04/2020	1267724/20-8	10457- SIMILAR Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	Comprimido de 10 mg, 15 mg, 20 mg ou 30 mg em embalagem com 10, 15, 30, 60, 300 ou 500 comprimidos.