

**MODELO DE BULA ABILIFY (aripirazol) 10 mg ou 15 mg ou 20 mg ou 30 mg
COMPRIMIDOS**

BRISTOL-MYERS SQUIBB

ABILIFY

aripirazol

USO ORAL

APRESENTAÇÃO

ABILIFY comprimidos é apresentado na concentração de 10 mg, em embalagens contendo 10 comprimidos, nas concentrações de 15 mg ou 20 mg, em embalagens contendo 10 ou 30 comprimidos ou na concentração de 30 mg em embalagens contendo 30 comprimidos.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 10 mg ou 15 mg ou 20 mg ou 30 mg de aripirazol, respectivamente. **ABILIFY** comprimidos contém os seguintes ingredientes inativos: lactose, amido de milho, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, estearato de magnésio. **ABILIFY** contém ainda os corantes: **ABILIFY** 10 mg e 30 mg: óxido de ferro vermelho e **ABILIFY** 15 mg: óxido de ferro amarelo.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO

ABILIFY é um medicamento antipsicótico, que contém em sua formulação a substância aripirazol. O aripirazol age no tratamento da esquizofrenia, doença que pode ser causada por fatores hereditários ou ambientais (adquiridos). Os sintomas desta doença são: delírios, alucinações e alterações do pensamento e das respostas emotivas. Durante o tratamento antipsicótico, a melhora da condição clínica do paciente pode levar dias ou algumas semanas. Neste período, você deve ter um acompanhamento rigoroso de seu médico.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

ABILIFY é indicado para o tratamento de episódios agudos de esquizofrenia e manutenção da melhora clínica durante o tratamento continuado.

ABILIFY também é indicado no tratamento de episódios agudos de mania associados ao Transtorno Bipolar tipo I e para o tratamento de continuação (prevenção de recidivas) em pacientes com transtorno bipolar tipo I que recentemente apresentaram episódios maníacos ou mistos.

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

Este medicamento é contra-indicado para pacientes alérgicos a aripiprazol ou a qualquer outra substância presente na fórmula.

Advertências

Aumento da Mortalidade em Pacientes Idosos com Psicose associada à Demência

Pacientes idosos com psicose associada à demência, tratados com drogas antipsicóticas atípicas, incluindo aripiprazol, apresentaram um aumento do risco de morte quando comparados ao placebo. Análise de 17 estudos controlados com placebo nestes pacientes revelou um risco de morte nos pacientes tratados com drogas entre 1,6 a 1,7 vezes maior que nos pacientes tratados com placebo. Embora as causas de morte tenham sido variadas, a maioria dos casos de morte pareceu ser de origem cardiovascular (ex. falência cardíaca, morte súbita) ou infecciosa (ex. pneumonia). Abilify (aripiprazol) não está aprovado para tratamento em pacientes com psicose associada à demência.

Eventos Adversos Cerebrovasculares, Incluindo Derrame, em Pacientes Idosos com Psicose associada à Demência

Em três estudos clínicos de aripiprazol controlados por placebo em pacientes idosos com psicose associada à Doença de Alzheimer, foram relatados eventos adversos cerebrovasculares (por exemplo, derrame, ataque isquêmico transitório), incluindo mortes (média de idade: 84 anos; variação: 78 a 88 anos). De forma geral, 1,3% dos pacientes tratados com aripiprazol tiveram eventos adversos cardiovasculares quando comparados com 0,6% dos pacientes tratados com placebo nestes estudos. Esta diferença não foi estatisticamente significativa. Entretanto, em um destes estudos, de dose fixa, houve um aumento dos eventos adversos cerebrovasculares com o aumento da dose em pacientes tratados com aripiprazol. ABILIFY não é aprovado para o tratamento de psicose relacionada à demência.

Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM)

Se você apresentar sinais e sintomas indicativos de SNM, ou apresentar febre alta inexplicável, você deve procurar seu médico imediatamente. Ele poderá recomendar a interrupção do tratamento com ABILIFY e outras drogas antipsicóticas. A Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM) apresenta uma série de sintomas e pode ser fatal. As manifestações clínicas de SNM são hipertermia (febre elevada), rigidez muscular, alteração do estado mental e evidência de instabilidade autonômica (pulso ou pressão arterial alterados, taquicardia, diaforese e arritmia cardíaca). Outros sinais podem incluir elevação de uma enzima chamada fosfocreatinoquinase (CPK), mioglobinúria (rabdomiólise – excreção de hemoglobina na urina) e insuficiência renal aguda.

Após a recuperação desta síndrome (SNM), o seu médico poderá indicar o retorno do tratamento com antipsicótico. Esta reintrodução deve ser feita somente sob avaliação cuidadosa feita pelo seu médico. Além disso, você precisará de um acompanhamento mais rigoroso, pois há casos de reaparecimento de SNM.

Informação Confidencial De Propriedade Da Bristol-Myers
Squibb Farmacêutica S.A. - Uso E Reprodução Proibidos.

- Discinesia Tardia

Durante o tratamento com antipsicóticos, como o ABILIFY, pode ocorrer aparecimento desta síndrome, que é caracterizada por movimentos involuntários. A discinesia tardia ocorre, na maioria dos casos, em idosos, especialmente em mulheres idosas. Porém, não se pode prever qual paciente será mais propenso a desenvolver esta síndrome.

Acredita-se que o risco de aparecimento de discinesia tardia e a possibilidade de que isto se torne irreversível aumentem com a duração do tratamento e com a dose total acumulada de drogas antipsicóticas administradas ao paciente. Entretanto, discinesia tardia pode se desenvolver, mesmo sendo mais raro, após períodos de tratamento relativamente curto com doses baixas.

Se você realmente precisar de um tratamento mais prolongado com antipsicótico, o seu médico poderá indicar a menor dose e a menor duração de tratamento possível, para que você tenha o efeito necessário, evitando que você desenvolva a síndrome. O seu médico avaliará a necessidade de você usar este medicamento por tempo prolongado.

Esta síndrome não apresenta um tratamento conhecido. Porém, pode desaparecer, parcial ou completamente, com interrupção do tratamento, sob orientação de seu médico. O próprio tratamento com o antipsicótico pode impedir o aparecimento dos sinais e sintomas da discinesia tardia e, assim, o paciente não percebe que apresenta a síndrome. Não se conhece o efeito que este fato pode provocar.

Hiperglicemia e Diabetes Mellitus

Hiperglicemia (aumento do açúcar no sangue), em alguns casos extrema e associada a cetoacidose, coma hiperosmolar ou morte, foi relatada em pacientes tratados com antipsicóticos atípicos. Houve poucos relatos de hiperglicemia em pacientes tratados com ABILIFY. Embora menos pacientes tenham sido tratados com ABILIFY, não é conhecido se esta menor experiência é a única razão para a falta de relatos. A avaliação da relação entre o uso de antipsicótico atípico e anormalidades da glicose é complicada devido à possibilidade de um aumento no risco de diabetes em pacientes com esquizofrenia e ao aumento da incidência de diabetes mellitus na população em geral. Dados esses confundidores, a relação entre o uso de antipsicótico atípico e eventos adversos relacionados a hiperglicemia não é completamente compreendida. Entretanto, estudos epidemiológicos que não incluíram ABILIFY sugerem um aumento do risco de eventos adversos relacionados a hiperglicemia em pacientes tratados com antipsicóticos atípicos inclusos nestes estudos. Como ABILIFY não estava sendo comercializado na época que esses estudos foram realizados, não é conhecido se o uso de ABILIFY pode ser associado a este aumento de risco. Estimativas precisas de risco para eventos adversos relacionados a hiperglicemia em pacientes tratados com antipsicóticos atípicos não estão disponíveis.

Pacientes com diagnóstico estabelecido de diabetes que iniciaram o tratamento com antipsicóticos atípicos devem ter seu controle glicêmico monitorado regularmente. Pacientes com fatores de risco para diabetes (por exemplo, obesidade, histórico familiar de diabetes) que iniciaram tratamento com antipsicóticos atípicos devem se submeter a teste de glicemia de jejum no início do tratamento e periodicamente, durante o tratamento. Qualquer paciente tratado com antipsicóticos atípicos deve ser monitorado em relação a sintomas de hiperglicemia, incluindo polidipsia, poliúria, polifagia, e fraqueza. Pacientes que desenvolverem

*Informação Confidencial De Propriedade Da Bristol-Myers
Squibb Farmacêutica S.A. - Uso E Reprodução Proibidos.*

sintomas de hiperglicemia durante o tratamento com antipsicóticos atípicos devem se submeter a teste de glicemia de jejum. Em alguns casos, a hiperglicemia foi resolvida quando o antipsicótico atípico foi retirado; entretanto, alguns pacientes necessitam de continuação no tratamento anti-diabético, apesar da descontinuação da droga suspeita.

Precauções

- Hipotensão Ortostática

O aripiprazol pode estar associado a hipotensão ortostática (pressão sanguínea baixa que ocorre em uma postura ortostática, ereta). Os eventos adversos associados à hipotensão ortostática são: sensação de cabeça leve na posição ortostática e síncope (desmaio).

O aripiprazol deve ser usado com cautela, em caso de doença cardiovascular conhecida (história de ataque cardíaco ou outras doenças cardíacas como angina, insuficiência cardíaca, arritmias), história de derrame cerebral ou condições que favorecem a queda da pressão (desidratação, uso de medicamentos para pressão como diuréticos).

- Convulsões

Há estudos, que relatam casos raros de convulsões em pacientes tratados com aripiprazol. Assim, como com outras drogas antipsicóticas, o aripiprazol deve ser usado com cautela em pacientes que já apresentaram convulsões ou estejam em condições que diminuam o limiar convulsivo, por ex. Demência de Alzheimer. Estas últimas condições podem ocorrer com maior frequência em pacientes com 65 anos ou mais.

- Risco de Alterar a Coordenação ou Movimentos

É possível que você apresente sonolência ao utilizar ABILIFY. Em alguns casos relatados, foi necessária a interrupção do tratamento, quando ABILIFY foi utilizado para tratamento de esquizofrenia. ABILIFY, como outros antipsicóticos, pode apresentar o potencial de alterar o julgamento, o pensamento, ou habilidades motoras.

O aripiprazol pode interferir na capacidade mental e/ou física.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

- Regulação da Temperatura Corporal

Prejuízos na habilidade do organismo em aumentar ou reduzir a temperatura corporal central têm sido atribuídos a agentes antipsicóticos, incluindo aripiprazol. A indicação de seu médico para o uso de ABILIFY deve ser feita com cuidado, caso você possa passar por condições que contribuem para um aumento da temperatura corporal central, como exercício intenso, exposição ao calor extremo, administração de medicação que apresente atividade anticolinérgica, ou condições que levem à sua desidratação.

Você deve evitar exposição prolongada ao sol e desidratação.

- Disfagia (dificuldade de deglutir, engolir)

A falta de motilidade do esôfago e aspiração podem ser causadas pelo uso de drogas antipsicóticas. O aripiprazol e outras drogas antipsicóticas devem ser usadas com cautela em pacientes com risco de pneumonia aspirativa.

Informação Confidencial De Propriedade Da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A. - Uso E Reprodução Proibidos.

- Suicídio

O tratamento de pacientes com grande chance de cometer suicídio deve ser acompanhada de forma rigorosa. O seu médico deverá indicar a menor quantidade de comprimidos de ABILIFY para o seu bom controle, diminuindo o risco de você usar o medicamento em uma quantidade maior do que a recomendada.

- Uso de ABILIFY por pacientes com outras doenças

A experiência clínica com ABILIFY em pacientes com certas condições clínicas concomitantes é limitada.

ABILIFY não foi avaliado ou utilizado em uma extensão apreciável em pacientes com história recente de infarto do coração ou doença cardíaca instável. Pacientes com estes diagnósticos foram excluídos dos estudos clínicos pré-comercialização.

Experiência de segurança em pacientes idosos com psicose associada à Doença de Alzheimer:

Em três estudos de aripiprazol controlados com placebo, de 10 semanas, em pacientes idosos com psicose associada à Demência de Alzheimer (n = 938; média de idade 82,4 anos; variação: 56-99 anos), os eventos adversos que surgiram durante o tratamento e que foram relatados com incidência maior ou igual a 5% e incidência com aripiprazol no mínimo duas vezes maior que a com placebo foram astenia (fraqueza), sonolência (placebo 3%; aripiprazol 9%) e incontinência urinária (placebo 1%; aripiprazol 5%).

A segurança e eficácia de ABILIFY no tratamento de pacientes com psicose associada com demência ainda não foi estabelecida. Se o médico prescriptor optar por tratar estes pacientes com ABILIFY, deve-se monitorá-lo, particularmente para dificuldade de deglutir ou sonolência excessiva, que pode predispor um dano acidental ou aspiração (deglutição do vômito e secreções gástricas). ABILIFY não é aprovado para tratamento de psicose associada à demência.

Gravidez

Dados pré-clínicos de segurança não revelaram riscos especiais para humanos. Efeitos toxicológicos significativos foram observados somente em doses muito superiores à dose humana máxima.

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Não se sabe se aripiprazol pode causar dano fetal, quando administrado em mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade de reprodução. O aripiprazol deve ser usado durante a gravidez, apenas se o potencial de benefício for maior que o potencial de risco para o feto.

Trabalho de parto

Não é conhecido o efeito de aripiprazol sobre o trabalho de parto.

Uso na lactação

Apesar de aripiprazol ter sido excretado no leite de ratas durante a amamentação, não é conhecido se o aripiprazol ou seus metabólitos são excretados no leite humano. É recomendável que você não amamente durante o tratamento com aripiprazol.

Você não deve utilizar este medicamento, se estiver grávida ou amamentando, somente sob orientação de seu médico. Você deve informar ao seu médico, se você ficar grávida ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Uso em crianças

Os dados em relação ao uso por crianças são limitados. Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia em crianças e adolescentes menores de 18 anos.

Uso em idosos

Dos 7951 pacientes tratados com aripiprazol em estudos clínicos, 991 (12%) tinham 65 anos ou mais e 789 (10%) tinham 75 anos ou mais. A maioria (88%) dos 991 pacientes foi diagnosticada com Demência de Alzheimer. Estudos de aripiprazol controlados com placebo em esquizofrenia ou mania bipolar não incluíram número suficiente de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se esta população responde diferentemente em relação aos pacientes jovens. Entretanto, não houve efeito da idade na farmacocinética (comportamento da droga no organismo) de uma dose única de 15 mg de aripiprazol. O clearance (filtração nos rins) de aripiprazol diminuiu 20% em pacientes idosos (65 anos ou mais) quando comparados a pacientes jovens (18 a 64 anos), mas não houve efeito detectável da idade sobre a análise farmacocinética dos pacientes com esquizofrenia.

Estudos em pacientes idosos com psicose associada à Doença de Alzheimer sugeriram que pode haver um perfil de tolerabilidade diferente nesta população quando comparada aos pacientes jovens com esquizofrenia. A segurança e eficácia de ABILIFY no tratamento de pacientes com psicose associada com demência de Alzheimer ainda não foi estabelecida.

Interações medicamentosas

- Ingestão concomitante de outras substâncias

Como aripiprazol pode causar efeitos no Sistema Nervoso Central, deve-se usar de cautela quando ABILIFY for administrado com outras drogas de ação central e álcool. O aripiprazol tem o potencial de aumentar os efeitos de alguns agentes anti-hipertensivos.

- Potencial de outras drogas afetarem ABILIFY

O aripiprazol é degradado de várias formas no organismo, envolvendo as enzimas CYP2D6 e CYP3A4. Drogas que são inibidores potentes das enzimas CYP2D6 (por ex., **quinidina**) e CYP3A4 (por ex., **cetoconazol**) aumentam a disponibilidade de aripiprazol no organismo. Pode-se esperar que outros inibidores potentes de CYP3A4 e CYP2D6 causem efeitos semelhantes. O seu médico poderá indicar a diminuição da dose diária de aripiprazol, se você estiver usando múltiplas medicações que inibem as enzimas CYP3A4 e CYP2D6.

É improvável que haja interação entre aripiprazol e inibidores ou indutores das enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2E1, ou com outros fatores, como o tabagismo.

Não foi observado nenhuma interferência significativa de **famotidina**, **valproato** ou **lítio** sobre aripiprazol.

- Risco de Abilify afetar outros medicamentos que você esteja tomando

É pouco provável que aripiprazol afete de uma maneira grave o funcionamento de outros medicamentos que são degradados de uma forma específica dentro do organismo (através de uma substância chamada citocromo P450). Em pesquisas, com doses de aripiprazol entre 10 e 30mg, ele não afetou de forma importante a degradação de medicamentos como dextrometorfano, varfarina e omeprazol. Obs.: psicoativos (= que agem na mente).

- Álcool: Os resultados de estudos não mostraram interação de aripiprazol com etanol. Porém, você deve evitar a ingestão de álcool enquanto estiver sob tratamento com ABILIFY, pois ocorre interação de álcool com a maioria dos medicamentos psicoativos.

Você deve informar ao seu médico, se estiver usando algum outro medicamento.

Abuso da droga e dependência

- Dependência física e psicológica

O aripiprazol não foi sistematicamente estudado no homem com relação ao seu potencial de abuso, tolerância ou dependência física. O seu médico poderá realizar uma avaliação com relação ao histórico de abuso de droga e observar quanto aos sinais de mau uso ou abuso de ABILIFY (ex.: desenvolvimento de tolerância, aumento da dose, comportamento de busca à droga).

MODO DE USO

Aspecto físico e características organolépticas

Todos os comprimidos de ABILIFY apresentam gravação do código e concentração em uma de suas faces. A diferença entre os comprimidos é a coloração e o formato:
ABILIFY 10mg – comprimidos de cor rosa, formato retangular;

ABILIFY 15mg – comprimidos de cor amarela e formato redondo;

ABILIFY 20mg – comprimidos de cor branca a amarelo pálido e formato redondo;

ABILIFY 30mg – comprimidos de cor rosa e formato redondo.

Como usar

Você pode tomar ABILIFY, independente das refeições.

Posologia

Esquizofrenia

- Adultos

Recomenda-se que a dose inicial de ABILIFY seja de 10 ou 15 mg, administrada uma vez ao dia. Os aumentos das dosagens, indicados somente pelo seu médico, não devem ser feitos antes de duas semanas.

- Dose para Populações Especiais

Em geral, não é necessário ajuste de dose de **ABILIFY** baseado na idade, sexo, raça, tabagismo, função hepática ou renal dos pacientes.

Uso Pediátrico e em Adolescentes: A segurança e eficácia de ABILIFY para o tratamento de esquizofrenia em pacientes pediátricos e adolescentes menores de 18 anos não foi estabelecida.

Uso Geriátrico: Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com 65 anos ou mais de idade. Porém, experimentos com idosos são limitados.

Pacientes tomando medicamentos metabolizados por enzimas CYP2D6 ou 3A4:

- Ajuste de dosagem para pacientes utilizando aripiprazol e inibidores CYP3A4 ou CYP2D6:

Se você estiver usando este tipo de tratamento, o seu médico irá reduzir a metade a dose de aripiprazol em relação à dose usual. Ao interromper o uso destes inibidores (por exemplo: **cetoconazol**, para CYP3A4 e **quinidina**, **fluoxetina** ou **paroxetina**, para CYP2D6), o seu médico indicará um aumento da dose de aripiprazol.

- Ajuste de dosagem para pacientes utilizando aripiprazol e indutores CYP3A4:

Se você estiver usando este tipo de tratamento, o seu médico irá dobrar a dose de aripiprazol em relação à dose usual. Ao interromper o uso destes inibidores (por exemplo: **carbamazepina**), o seu médico indicará uma redução da dose de aripiprazol.

- Terapia de Manutenção

Não há dados suficientes que informem quanto tempo um paciente tratado com aripiprazol poderia permanecer em tratamento. Um estudo com aripiprazol mostrou que a eficácia na esquizofrenia é mantida por períodos acima de 26 meses em doses de 15 mg/dia, após o paciente ter o tratamento de 3 meses com outro antipsicótico descontinuado. O seu médico deverá manter a dose na qual você estiver respondendo ao tratamento. Você deverá ser sempre reavaliado pelo seu médico quanto a necessidade de manutenção do tratamento.

- Troca de Outros Antipsicóticos

Não foram coletados dados suficientes para avaliar pacientes com esquizofrenia em troca de outros antipsicóticos para o tratamento com ABILIFY ou sobre a administração de ABILIFY com outros antipsicóticos.

Enquanto a retirada imediata do atual esquema antipsicótico possa ser aceitável para alguns pacientes com esquizofrenia, para outros pode ser mais apropriada a retirada gradual. Em todos os casos, o período de sobreposição da administração dos antipsicóticos deve ser minimizado.

Mania Bipolar

- Adultos

O tratamento com aripiprazol deve ser iniciado com dose de 15 mg/dia ou 30mg/dia, administrada uma vez ao dia, independentemente das refeições e de acordo com a orientação de seu médico. Ajustes de dose devem ser feitos somente pelo seu médico e se indicados, devem ocorrer em intervalos de no mínimo 24 horas.

- Dose em Populações Especiais

Nenhum ajuste de dose é indicado, com a idade, sexo, raça, ou insuficiência renal ou hepática.

- Terapia de Manutenção

A avaliação sistemática de pacientes com Transtorno Bipolar tipo I com episódio maníaco ou misto, que estiveram sintomaticamente estáveis com ABILIFY (15mg/dia ou 30mg/dia com dose inicial de 30mg/dia) por 6 semanas consecutivas e depois foram randomizados para ABILIFY (15 mg/dia ou 30 mg/dia) ou placebo por pelo menos 6 meses (permanecendo por até 17 meses para observação de recaída), demonstrou um benefício deste tratamento de manutenção. Os pacientes devem ser periodicamente reavaliados para se determinar a necessidade de tratamento de manutenção.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Você não deve interromper o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Não use este medicamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Você não deve utilizar este medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usá-lo, você deve observar o seu aspecto.

REAÇÕES ADVERSAS

Você deve informar ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis durante o tratamento, como nervosismo, depressão, aumento da salivação, aumento do batimento cardíaco, rigidez no pescoço.

Resultados adversos observados em estudos de curta duração controlados com placebo

(Placebo: substância que apresenta aspecto semelhante ao medicamento, mas que não causa os mesmos efeitos do medicamento. É utilizado apenas para comparação.)

Os seguintes resultados estão baseados em um grupo de estudos controlados com placebo, em esquizofrenia, (4 semanas e 6 semanas) em que aripiprazol foi administrado em doses entre 2 e 30 mg/dia

- Eventos adversos associados com a descontinuação do tratamento em estudos clínicos de curta duração controlados com placebo

Informação Confidencial De Propriedade Da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A. - Uso E Reprodução Proibidos.

De forma geral, em pacientes com esquizofrenia, não houve diferença na incidência de descontinuação devido a eventos adversos entre os pacientes tratados com aripiprazol (7%) e aqueles tratados com placebo (9%). Os tipos de eventos adversos que levaram à descontinuação foram semelhantes entre os pacientes tratados com aripiprazol e aqueles tratados com placebo.

Os seguintes resultados estão baseados em um grupo de estudos controlados com placebo, em mania bipolar, em que aripiprazol foi administrado em doses de 15 ou 30 mg/dia.

Eventos adversos associados com a descontinuação do tratamento em estudos clínicos de curta duração controlados com placebo

De forma geral, em pacientes com mania bipolar, não houve diferença na incidência de descontinuação devido a eventos adversos entre os pacientes tratados com aripiprazol (11%) e aqueles tratados com placebo (9%). Os tipos de eventos adversos que levaram à descontinuação foram semelhantes entre os pacientes tratados com aripiprazol e aqueles tratados com placebo.

Eventos adversos comumente observados em estudos de curta duração controlados com placebo em mania bipolar

Os eventos adversos comumente observados, associados com o uso de aripiprazol em pacientes com mania bipolar (incidência maior ou igual a 5% e pelo menos o dobro da incidência com o placebo) são mostrados na tabela a seguir. Não houve eventos adversos comumente observados, associados com o uso de aripiprazol em pacientes com esquizofrenia.

Eventos adversos comumente observados em estudos de curta duração controlados com placebo em mania bipolar		
Evento Adverso	Porcentagem dos pacientes com eventos adversos	
	Aripiprazol (n = 1523)	Placebo (n = 849)
Dano acidental	6	3
Constipação (prisão de ventre)	13	6
Acatisia (sensação de inquietude e compulsão ao movimento)	15	4

Eventos adversos com incidência maior ou igual a 2% e maior que a do placebo entre pacientes tratados com aripiprazol em estudos clínicos de curta duração controlados com placebo

A tabela a seguir enumera a incidência, arredondada para a porcentagem mais próxima, dos eventos adversos decorrentes do tratamento que ocorreram durante a terapia aguda (até 6 semanas) em esquizofrenia e (até 3 semanas) em mania bipolar, incluindo apenas os eventos que ocorreram em 2% ou mais dos pacientes tratados com aripiprazol (doses \geq 2 mg/dia) e

para os quais a incidência em pacientes tratados com aripiprazol foi maior que a incidência em pacientes tratados com placebo.

Eventos Adversos decorrentes do Tratamento de Estudos de Curta Duração controlados com placebo		
Porcentagem de Pacientes que relataram o Evento ^a		
Sistema Orgânico Evento	Aripiprazol (N = 1523)	Placebo (N = 849)
Corpo como um Todo		
Cefaléia	31	26
Astenia	8	7
Dano acidental	5	4
Edema periférico	2	1
Sistema Cardiovascular		
Hipertensão	2	1
Sistema Digestivo		
Náusea	16	12
Dispepsia	15	13
Vômitos	11	6
Constipação	11	7
Sistema Músculo-esquelético		
Mialgia	4	3
Sistema Nervoso		
Agitação	25	24
Ansiedade	20	17
Insônia	20	15
Sonolência	12	8
Acatísia	12	5
Sensação de cabeça leve	11	8
Síndrome Extrapiramidal	6	4
Tremor	4	3
Aumento da salivação	3	1
Sistema Respiratório		
Faringite	4	3
Rinite	4	3
Tosse	3	2
Órgão dos Sentidos		
Visão borrada	3	1

^a Eventos relatados por, no mínimo, 2% dos pacientes tratados com aripiprazol, exceto os seguintes eventos que apresentaram incidência igual ou menor que placebo: dor abdominal, dor nas costas, dor de dente, diarreia, boca seca, anorexia, mialgia, psicose, hipertonia, infecção do trato respiratório superior, rash, vaginite ^b, dismenorréia ^b.

^b Porcentagem total baseada no sexo.

Informação Confidencial De Propriedade Da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A. - Uso E Reprodução Proibidos.

Reações Adversas Relatadas em estudos a longo prazo de Mania Bipolar

Efeitos indesejados relatados em associação com aripiprazol durante a fase de manutenção de 6 meses de um estudo controlado com placebo em pacientes com mania bipolar foram definidos como aqueles com incidência maior ou igual a 5%, subtraída a do placebo. Foram os seguintes: nervosismo, tremor e acatisia.

Eventos Adversos Relacionados à Dose

As relações dose resposta para a incidência de eventos adversos decorrentes do tratamento foram avaliados em 4 estudos clínicos, em pacientes com esquizofrenia, comparando várias doses fixas (2, 10, 15, 20, e 30 mg/dia) de aripiprazol com placebo. Esta análise, estratificada por estudo, indicou que o único evento adverso que mostrou ter relação com a dose foi sonolência (placebo: 7,7%; dose de 15 mg: 8,7%; dose de 20 mg: 7,5%; dose de 30 mg: 15,3%).

Sintomas Extrapiramidais

Em estudos clínicos de curta duração, controlados com placebo, em esquizofrenia, a incidência de sintomas extrapiramidais em pacientes tratados com aripiprazol foi 6% versus 6% com placebo. Em estudos clínicos de curta duração, controlados com placebo, em mania bipolar, a incidência de relatos de sintomas extrapiramidais excluindo eventos relacionados à acatisia em pacientes tratados com aripiprazol foi 17% versus 12% com placebo. Nos estudos de curta duração controlados com placebo em mania bipolar, a incidência de eventos relacionados a acatisia em pacientes tratados com aripiprazol foi 15% vs. 4%. Dados foram coletados objetivamente nestes estudos com a Escala de Simpson Angus (para sintomas extrapiramidais), a Escala de Acatisia de Barnes (para acatisia), e a Escala de Avaliação dos Movimentos Involuntários (para discinesia). Nos estudos de esquizofrenia, os dados coletados objetivamente não mostraram diferença entre aripiprazol e placebo, com exceção da Escala de Acatisia de Barnes (aripiprazol: 0,08; placebo: -0,05). Nos estudos de mania bipolar, a Escala de Simpson Angus e a Escala de Acatisia de Barnes mostraram uma diferença significativa entre aripiprazol e placebo (aripiprazol: 0,61; placebo: 0,03 e aripiprazol: 0,25; placebo: -0,06). As alterações da Escala de Avaliação dos Movimentos Involuntários foram similares para os grupos aripiprazol e placebo.

Em um estudo de longa duração (26 semanas) controlado com placebo em esquizofrenia, dados coletados objetivamente através da Escala de Simpson Angus (SAS, para sintomas extrapiramidais), Escala de Acatisia de Barnes (BAS, para acatisia) e Escala de Avaliação de Movimentos Involuntários (AIMS, para discinesias), não mostraram diferença entre aripiprazol e placebo.

Anormalidades nos Testes Laboratoriais

Uma comparação entre os estudos controlados com placebo de 3 a 6 semanas, em esquizofrenia, não revelou diferenças clinicamente importantes entre os grupos aripiprazol e placebo, na proporção de pacientes que apresentaram alterações significativas na bioquímica de rotina, hematologia, ou parâmetros urinários. Analogamente não houve diferenças entre aripiprazol e placebo na incidência de descontinuação por alterações da bioquímica sérica, hematologia ou urina.

Em um estudo de longa duração (26 semanas), controlado com placebo em esquizofrenia, não houve diferenças clínicas importantes entre os pacientes tratados com aripiprazol e placebo na mudança média em relação ao basal nos valores de prolactina, glicemia de jejum, triglicérides, colesterol total, HDL e LDL.

Ganho de Peso

Em estudos de 4 a 6 semanas em esquizofrenia, houve uma pequena diferença no ganho de peso entre aripiprazol e placebo (0,7kg versus -0,05kg, respectivamente), assim como uma diferença na proporção de pacientes que tiveram um critério de ganho de peso maior ou igual a 7% do peso corpóreo (aripiprazol: 8% comparado a placebo: 3%).

Em estudos de 3 semanas em mania, a média de ganho de peso entre aripiprazol e placebo foi 0,0kg versus -0,2kg, respectivamente, assim como uma diferença na proporção de pacientes que tiveram um critério de ganho de peso maior ou igual a 7% do peso corpóreo (aripiprazol: 3% comparado a placebo: 2%).

A tabela 1 mostra a alteração de peso durante um estudo de 26 semanas com aripiprazol, incluindo tanto a alteração média do peso em relação à linha de base quanto a proporção de pacientes que apresentou ganho de peso corporal maior ou igual 7% do peso na linha de base, categorizadas pelo IMC de base.

Tabela 1: Resultados de alteração de peso categorizados por IMC basal: Estudo controlado por placebo em Esquizofrenia

	IMC menor que 23		IMC 23-27		IMC maior que 27	
	placebo	aripiprazol	placebo	aripiprazol	placebo	aripiprazol
Alterações basais significativas (kg)	-0,5	-0,5	-0,6	-1,3	-1,5	-2,1
% com aumento de peso corporal maior ou igual a 7%	3,7%	6,8%	4,2%	5,1%	4,1%	5,7%

A tabela 2 mostra a alteração de peso durante um estudo de longa duração (52 semanas) com aripiprazol, incluindo tanto a alteração média do peso em relação à linha de base quanto a proporção de pacientes que apresentou ganho de peso corporal maior ou igual a 7% do peso na linha de base, categorizadas pelo IMC de base.

Tabela 2: Resultados de alteração de peso categorizados por IMC basal

Alterações basais significativas (kg)	IMC menor que 23	IMC 23-27	IMC maior que 27
		2,6	1,4
% com aumento de peso corporal maior ou igual a 7%	30%	19%	8%

Alterações no ECG

Comparações entre grupos em uma análise agrupada de estudos controlados por placebo em esquizofrenia ou mania bipolar não revelaram diferenças significantes entre aripiprazol e placebo na proporção de pacientes que apresentaram alterações potencialmente importantes nos parâmetros de ECG. Aripiprazol foi associado com um aumento médio no batimento

cardíaco de 5 batimentos por minuto comparado a 1 batimento por minuto entre pacientes com placebo.

Achados adicionais observados em estudos clínicos

Eventos Adversos dos estudos duplo-cego, controlados por placebo de longa duração.

Os eventos adversos relatados em estudo duplo-cego, de ABILIFY controlado com placebo, de 26 semanas, foram geralmente consistentes com os relatados em estudos de curta duração controlados com placebo, exceto pela maior incidência de tremor [9% (13/153) para ABILIFY vs. 1% (2/153) para placebo]. Neste estudo, a maioria dos casos de tremor foi de intensidade leve (9/13 leve e 4/13 moderado), ocorreu precocemente com o tratamento (9/13 em até 49 dias), e foi de duração limitada (9/13 durou até 10 dias). O tremor levou à interrupção do tratamento com ABILIFY de forma infreqüente (em menos que 1% dos casos). Além disso, em um outro estudo de longa duração (52 semanas), a incidência de tremor com ABILIFY foi 4% (34/859).

Os eventos adversos relatados durante a fase de manutenção de 6 meses de um estudo duplo-cego, de ABILIFY controlado por placebo, foram geralmente consistentes com os relatados em estudos de curta duração controlados com placebo em mania bipolar, exceto pela maior incidência de tremor [9% (7/77) para ABILIFY vs. 1% (1/83) para placebo]. Neste estudo, a maioria dos casos de tremor foi de intensidade leve (5/7 leve e 2/7 moderado) e a maioria resolveu durante a continuação do tratamento (6/7). O tremor não levou à interrupção do ABILIFY durante o tratamento duplo-cego.

Outros Eventos Adversos Observados durante a Avaliação Pré-Comercialização do Aripiprazol

A seguir há uma relação de eventos adversos decorrentes do tratamento, relatados pelos pacientes tratados com aripiprazol em doses múltiplas maiores ou iguais a 2 mg/dia. Todos os eventos mais importantes e que ainda não foram listados na tabela acima foram incluídos. Embora os eventos relatados tenham ocorrido durante o tratamento com o aripiprazol, eles não foram necessariamente causados por ele.

Eventos adversos freqüentes são aqueles que ocorrem no mínimo em 1/100 pacientes; eventos adversos infreqüentes são aqueles que ocorrem entre 1/100 a 1/1000 pacientes; eventos raros são aqueles que ocorrem em menos que 1/1000 pacientes.

Organismo como um todo: Freqüentes: sintomas de gripe, febre, dor no peito, rigidez no pescoço, dor no pescoço e dor pélvica; Infreqüentes- edema (inchaço) de face, suicídio, mal estar, enxaqueca, calafrio, fotossensibilidade, tensão do maxilar, dor no maxilar, inchaço, abdômen inchado, tensão no peito, dor de garganta; Raras- monilíase, cabeça pesada, tensão na garganta, Síndrome de Mendelson (distúrbio pulmonar), insolação.

Sistema Cardiovascular: Freqüentes: taquicardia (aumento da freqüência cardíaca), hipotensão (diminuição da pressão arterial), bradicardia (diminuição da freqüência cardíaca); Infreqüentes - palpitação, hemorragia, falência cardíaca, infarto do miocárdio, parada cardíaca,

Informação Confidencial De Propriedade Da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A. - Uso E Reprodução Proibidos.

fibrilação atrial (um tipo de arritmia), bloqueio AV, prolongamento do intervalo QT (somente verificado pelo eletrocardiograma), extra-sístoles, isquemia do miocárdio (falta de oxigenação no coração), trombose venosa profunda, angina pectoris, palidez, parada cardio-pulmonar, flebite (inflamação de uma veia); Raras- palpitação atrial, bloqueio do feixe ramificado, reação vasovagal (diminuição dos batimentos cardíacos), cardiomegalia (aumento do tamanho do coração), tromboflebite (inflamação da veia), falência cardio-pulmonar.

Sistema Digestivo: Freqüentes: náusea e vômito; Infreqüentes- aumento do apetite, disfagia, gastroenterite (inflamação da mucosa do estômago e intestino), flatulência, cárie, gastrite, gengivite (inflamação da gengiva), hemorragia gastrointestinal, hemorróida, refluxo gastroesofágico (refluxo digestivo que causa queimação), abscesso periodontal (infecção dos dentes), incontinência fecal, hemorragia retal, estomatite (inflamação de estômago) , edema (inchaço) de língua, colite (inflamação do cólon), colecistite (inflamação da vesícula biliar), úlcera na boca, monilíase oral, eructação, impactação das fezes colelitíase; Raras- esofagite, hematêmese, obstrução intestinal, hemorragia gengival, hepatite, úlcera péptica, glossite (inflamação da língua), melena (diarréia por sangramento intestinal), úlcera duodenal, queilite, hepatomegalia, pancreatite (inflamação do pâncreas).

Sistema Endócrino: : Infreqüentes- hipotireoidismo (diminuição da secreção do hormônio da tireóide); Raras- hipertireoidismo (aumento da secreção do hormônio da tireóide), bócio (dilatação da tireóide).

Sistema Linfático/ Hematológicos: Freqüentes- equimose (hematoma), anemia; Infreqüentes- anemia hipocrômica, leucocitose (aumento de leucócitos no sangue), leucopenia (diminuição de leucócitos no sangue), linfadenopatia, eosinofilia, anemia macrocítica; Raras- trombocitopenia (diminuição de plaquetas no sangue), trombocitemia (aumento de plaquetas no sangue), petéquia.

Distúrbios Metabólicos e Nutricionais: Freqüentes- perda de peso, aumento da creatino fosfoquinase, desidratação; Infreqüentes- edema, hiperglicemia, hipercolesterolemia (aumento do colesterol), hipocalemia (diminuição de potássio), diabetes mellitus, hipoglicemia (diminuição de glicose no sangue), hiperlipidemia (aumento de lipídios), aumento de TGO e TGP, sede, hiponatremia (diminuição de sódio), aumento da uréia sérica, aumento da creatinina, cianose (coloração azulada da pele), aumento da fosfatase alcalina, bilirrubinemia, anemia por deficiência de ferro, hipercalemia (aumento de potássio), hiperuricemia (aumento de ácido úrico), obesidade; Raras- aumento da desidrogenase láctica, hipernatremia (aumento de sódio), gota, reação hipoglicêmica (diminuição de glicose).

Sistema Músculo-esquelético: Freqüente: cãibra muscular; Infreqüentes- artralgia (dor intensa da articulação), miastenia (fraqueza muscular), artrose, dor óssea, artrite (inflamação da articulação), fraqueza muscular, espasmo (contração muscular involuntária), bursite (inflamação de estruturas da articulação), miopatia; Raras- artrite reumatóide, rabdomiólise (doença aguda do músculo esquelético, que pode levar à sua destruição), tendinite (inflamação do tendão), tenosinovite.

Sistema nervoso: Freqüentes: depressão, nervosismo, reação esquizofrênica, alucinação, hostilidade, confusão, reação paranóide, pensamento suicida, anormalidades da marcha, mania, delírios, sonhos anormais; Infreqüentes - labilidade afetiva, contração curta e súbita, rigidez em roda denteada, prejuízos da concentração, distonia (alteração da rigidez muscular),

Informação Confidencial De Propriedade Da Bristol-Myers
Squibb Farmacêutica S.A. - Uso E Reprodução Proibidos.

vasodilatação, parestesia (queimação, formigamento), impotência, tremor de extremidades, hiperestesia (aumento da sensibilidade dolorosa), vertigem, estupor, bradicinesia (lentidão dos movimentos), apatia, ataque do pânico, diminuição da libido, hipersonia (períodos de sono muito longos), discinesia, reação maníaco depressiva, ataxia (perda da coordenação), alucinação visual, acidente cerebrovascular, hipocinesia, despersonalização, perda da memória, delírio, disartria (distúrbio articular), discinesia tardia, amnésia, hiperatividade, aumento da libido, mioclonia (movimento involuntário), pernas irrequietas, neuropatia, disforia (alteração do humor), hipercinesia, isquemia cerebral, aumento dos reflexos, acinesia (ausência ou perda do movimento voluntário), diminuição da consciência, hiperestesia (aumento da sensibilidade dolorosa), pensamento vagaroso; Raras- embotamento afetivo (diminuição da expressão das emoções), euforia, incoordenação, crise oculógira, pensamento obsessivo, incoordenação, hipotonia (diminuição da rigidez muscular), síndrome buco-glossal, diminuição dos reflexos, desrealização, hemorragia intracranial.

Sistema Respiratório: Freqüentes- sinusite, dispnéia (dificuldade de respirar), pneumonia, asma; Infreqüentes- epistaxe (sangramento nasal), soluço, laringite (inflamação da laringe), pneumonia aspirativa; Raras- edema pulmonar, aumento do septo, embolia pulmonar, hipóxia, falência respiratória, apnéia (ausência de respiração), ressecamento das vias aéreas nasais, hemoptise (tosse com sangue).

Pele e anexos: Freqüente- úlcera de pele, transpiração, pele seca; Infreqüentes- prurido (coceira), erupção vesiculo-bolhosa, acne, eczema (inflamação da pele), descoloração de pele, alopecia (perda de cabelos), seborréia, psoríase (doença descamativa da pele); Raras- erupção maculo-papular, dermatite exfoliativa, urticária.

Órgãos dos sentidos: Freqüente- conjuntivite; Infreqüentes- dor de ouvido, olho seco, dor nos olhos, tinitus, catarata, otite (inflamação do ouvido) média, alteração no paladar, blefarite (inflamação das pálpebras), hemorragia ocular, surdez; Raras- diplopia (visão dupla), piscar freqüente, ptose, otite externa, ambliopia (visão dupla), fotofobia.

Sistema urogenital: Freqüente- incontinência urinária; Infreqüentes- alterações da freqüência urinária, retenção urinária, leucorréia, cistite, hematúria (perda de sangue pela urina), disúria (dificuldade ou dor à micção), amenorréia (ausência de menstruação), hemorragia vaginal, ejaculação anormal, falência renal, monilíase vaginal (candidíase), urgência urinária, ginecomastia, cálculo renal, albuminúria, dor na mama, queimação urinária; Raras- noctúria (micção noturna), poliúria (presença de proteínas na urina), menorragia (menstruação excessiva), anorgasmia, glicosúria (perda de glicose pela urina), cervicite, hemorragia uterina, lactação feminina, urolitíase, priapismo.

Outros eventos observados durante a avaliação pós-marketing de aripiprazol

Relatos voluntários de eventos adversos em pacientes utilizando aripiprazol recebidos desde a introdução no comércio estão listados a seguir:

Sistema Cardiovascular

Muito raro (menor ou igual a 1%): síncope (desmaio)

Sistema Digestivo

Informação Confidencial De Propriedade Da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A. - Uso E Reprodução Proibidos.

Muito raro (menor ou igual a 1%): aumento das enzimas do fígado (ALT, AST, gama GT), pancreatite.

Geral

Muito raro (menor ou igual a 1%): transtornos da regulação da temperatura (ex. hipotermia e pirexia).

Sistema Imune

Muito raro (menor ou igual a 1%): reação alérgica (ex.: reação anafilática, angioedema, laringoespasmo, prurido ou urticária).

Sistema metabólico

Muito raro (menor ou igual a 1%): hiperglicemia, diabetes mellitus.

Sistema Músculo-Esquelético

Muito raro (menor ou igual a 1%): aumento da creatino fosfoquinase, rabdomiólise (dano muscular).

Sistema Urogenital

Muito raro (menor ou igual a 1%): priapismo (ereção anormal, prolongada e geralmente dolorosa).

ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO, E, EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.

Você deve informar ao seu médico o aparecimento de reações indesejáveis

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Em estudos clínicos, a superdose aguda intencional ou acidental foi identificada em pacientes que utilizaram doses até 1080 mg com nenhuma fatalidade. Os sinais e sintomas observados com a superdose de aripiprazol incluíram náuseas, vômito, astenia, diarréia e sonolência. Dentre os pacientes que foram avaliados em ambiente hospitalar, não houve relatos de alterações em sinais vitais, avaliações laboratoriais, ou ECG. Durante a experiência pós-comercialização, os sinais e sintomas potencialmente importantes observados em pacientes adultos que tiveram uma superdose de aripiprazol em doses até 1260 mg, incluíram aumento da pressão sanguínea, sonolência, taquicardia e vômitos. Adicionalmente, relatos de superdose acidental com aripiprazol (doses até 195 mg) em crianças foram recebidos. Os sinais e sintomas potencialmente sérios incluíram sintomas extrapiramidais e perda transitória de consciência com recuperação.

Em caso de superdose, procure seu médico imediatamente.

Tratamento da superdosagem

Não há dados suficientes sobre o tratamento da superdosagem de aripiprazol. Em caso de superdosagem, deve ser realizado um eletrocardiograma e se o houver alguma alteração, deve ser realizada monitorização cardíaca.

Se não houver alteração, o controle da superdose pode ser feita por terapia de suporte, manutenção adequada das vias aéreas, oxigenação e ventilação, e tratamento sintomático.

Você deverá ter um acompanhamento médico até a sua recuperação.

Carvão ativado: no caso de superdose de ABILIFY, pode-se administrar carvão ativado, logo após ingestão excessiva de aripiprazol, para evitar a absorção.

Hemodiálise: não há dados suficientes sobre o efeito da hemodiálise no tratamento de superdosagem com aripiprazol. Porém, é improvável que a hemodiálise seja útil no tratamento de superdose.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Você deve conservar ABILIFY em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

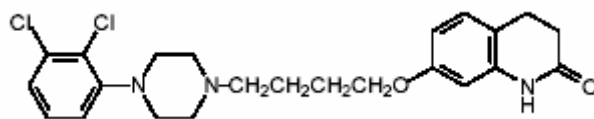
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição:

ABILIFY (aripiprazol) é um agente psicotrópico que apresenta propriedades farmacológicas e estrutura química únicas, que diferem dos agentes antipsicóticos atuais.

Quimicamente, o aripiprazol é o 7-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]-butoxi]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona. A fórmula empírica é $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$ e o seu peso molecular é 448,39.

Sua estrutura química é a seguinte:



Farmacologia clínica

Mecanismo de ação e Farmacodinâmica

O mecanismo de ação de aripiprazol, assim como de outras drogas que têm eficácia na esquizofrenia, é desconhecido. Acredita-se que a eficácia do aripiprazol na esquizofrenia seja mediada através da combinação do agonismo parcial nos receptores D_2 de dopamina e $5-HT_{1A}$ de serotonina, e do antagonismo dos receptores $5-HT_{2A}$ de serotonina. Interações com outros receptores que não os subtipos de receptores de dopamina e serotonina podem explicar alguns dos outros efeitos clínicos do aripiprazol.

O aripiprazol exibiu alta afinidade pelos receptores D₂ e D₃ de dopamina e 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} de serotonina (valores K_i de 0,34; 0,8; 1,7 e 3,4 nM, respectivamente) e moderada afinidade pelos receptores D₄ de dopamina, 5-HT_{2C} e 5-HT₇ de serotonina, alfa-1 adrenérgico e H₁ de histamina (valores K_i de 44, 15, 39, 57 e 61nM respectivamente). O aripiprazol funcionou como um agonista parcial do receptor D₂ de dopamina, exibindo propriedades antagonistas em modelos animais de hiperatividade dopaminérgica e propriedades agonistas em modelos animais de hipoatividade dopaminérgica. O aripiprazol também mostrou ser um agonista parcial do receptor 5-HT_{1A} de serotonina e antagonista do receptor 5-HT_{2A} de serotonina, e exibiu ainda uma moderada afinidade pelo sítio de recaptção de serotonina (K_i = 98 nM), além de baixa afinidade por receptores muscarínicos (CI₅₀ maior que 1000nM).

Farmacocinética

A atividade do **ABILIFY** é principalmente devido à droga inalterada, o aripiprazol, e em menor extensão ao seu principal metabólito, dehidro-aripiprazol, que mostrou ter afinidade pelos receptores D₂ semelhante ao composto inalterado, representando 40% da exposição da droga inalterada no plasma. As meias-vidas médias de eliminação do aripiprazol e dehidro-aripiprazol estão em torno de 75 e 94 horas, respectivamente. As concentrações plasmáticas de estado de equilíbrio são atingidas em 14 dias após a administração de ambas as porções ativas. O acúmulo de aripiprazol é previsível a partir da farmacocinética de dose única. A farmacocinética do aripiprazol, no estado de equilíbrio é proporcional à dose. A eliminação de aripiprazol ocorre principalmente através do metabolismo hepático, envolvendo duas isoenzimas do citocromo P 450, a CYP2D6 e CYP3A4. Não há variação diurna da disposição de aripiprazol e seu metabólito ativo dehidro-aripiprazol.

- **Absorção:** o aripiprazol é bem absorvido, com pico de concentração plasmática ocorrendo entre 3 e 5 horas após a administração oral de **ABILIFY**. A biodisponibilidade oral absoluta dos comprimidos de **ABILIFY** é 87%, não sendo afetada pela administração concomitante de alimentos.

- **Distribuição:** o aripiprazol é amplamente distribuído, com volume de distribuição médio de 4,9 L/kg. Nas concentrações terapêuticas, a ligação do aripiprazol às proteínas séricas, principalmente a albumina, é maior que 99%. O aripiprazol não alterou a farmacocinética ou farmacodinâmica da varfarina, a qual tem alta ligação às proteínas plasmáticas, sugerindo que o deslocamento da varfarina da proteína não ocorreu.

- **Metabolismo:** o aripiprazol é extensivamente metabolizado pelo fígado através de múltiplas vias de biotransformação, sofrendo metabolismo pré-sistêmico mínimo. O aripiprazol é metabolizado principalmente por três vias de biotransformação: desidrogenação, hidroxilação, e N-dealquilação. Baseado em estudos *in vitro*, as enzimas CYP3A4 e CYP2D6 são responsáveis pela desidrogenação e hidroxilação do aripiprazol, e a N-dealquilação é catalisada por CYP3A4. O aripiprazol é a porção predominante da droga na circulação sistêmica; no estado de equilíbrio, o metabólito ativo dehidro-aripiprazol representa aproximadamente 40% da área sob a curva (AUC) de aripiprazol no plasma.

A co-administração de **ABILIFY** com inibidores conhecidos do CYP2D6 como a quinidina em indivíduos metabolizadores extensivos, resulta em um aumento de 112% na exposição plasmática de aripiprazol, sendo necessário ajuste de dose (ver: **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

- **Eliminação:** Após uma dose oral única de aripiprazol marcado com ^{14}C , aproximadamente 25% e 55% da radioatividade administrada foi recuperada inalterada na urina e nas fezes, respectivamente. Menos de 1% de aripiprazol inalterado foi excretado na urina e aproximadamente 18% da dose oral foi recuperada nas fezes. O *clearance* total de aripiprazol, que é principalmente hepático, é 0,7 mL/min/kg.

Populações Especiais:

A farmacocinética do aripiprazol em populações especiais está descrita abaixo.

- **Idosos:** Não houve diferenças na farmacocinética do aripiprazol entre pacientes idosos saudáveis (65 anos ou mais) e pacientes adultos jovens (18-64 anos). Também não foi detectado qualquer efeito da idade em uma análise populacional da farmacocinética em pacientes esquizofrênicos. (ver: **Advertência: Aumento da Mortalidade em Pacientes Idosos com Psicose associada à Demência e Uso Geriátrico**).

- **Sexo:** Tanto a $C_{\text{máx}}$ como a AUC de aripiprazol e seu metabólito ativo, dehidro-aripiprazol, são 30 a 40% mais altos em mulheres que em homens, e correspondentemente, o *clearance* oral aparente do aripiprazol é menor em mulheres. Estas diferenças, entretanto, são explicadas pela diferença no peso corpóreo (25%) entre homens e mulheres. Portanto, não é recomendado ajuste de dose baseado no sexo.

- **Raça:** Não foi conduzido nenhum estudo farmacocinético específico para investigar os efeitos da raça sobre o aripiprazol. Uma avaliação de farmacocinética na população não revelou evidências clinicamente relevantes relacionadas à raça na farmacocinética do aripiprazol. Portanto não é recomendado ajuste de dose baseado na raça.

- **Fumantes:** Baseado em estudos *in vitro* utilizando enzimas hepáticas humanas, o aripiprazol não é um substrato para CYP1A2 e também não sofre glicuronidação direta. Portanto, o tabagismo não deve ter efeito na farmacocinética do aripiprazol. Em concordância com estes resultados *in vitro*, a avaliação da farmacocinética na população não revelou qualquer diferença farmacocinética relevante entre fumantes e não-fumantes.

- **Insuficiência renal:** Em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina menor que 30mL/min), a $C_{\text{máx}}$ de aripiprazol (dada em uma dose única de 15 mg) e de dehidro-aripiprazol aumentaram 36% e 53% respectivamente, mas a AUC foi 15% menor para o aripiprazol e 7% maior para dehidro-aripiprazol. A excreção renal de aripiprazol inalterado e do dehidro-aripiprazol é menor que 1% da dose. As características farmacocinéticas de aripiprazol e dehidro-aripiprazol mostraram ser semelhantes em pacientes adultos com insuficiência renal grave e em voluntários jovens saudáveis. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.

- **Insuficiência hepática:** Em um estudo com dose única (15 mg de aripiprazol) em indivíduos com variados graus de cirrose hepática (classes Child- Pugh A, B e C), a AUC de aripiprazol comparada a de pacientes saudáveis aumentou em 31% na insuficiência hepática leve, 8% na insuficiência hepática moderada e diminuiu 20% na insuficiência hepática grave. Nenhuma destas diferenças necessitou ajuste de dose.

Um estudo com pacientes adultos com variados graus de cirrose hepática não revelou um efeito significativo da insuficiência hepática sobre a farmacocinética de aripiprazol e dehidro-aripiprazol.

Informação Confidencial De Propriedade Da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A. - Uso E Reprodução Proibidos.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Esquizofrenia

A eficácia de **ABILIFY** no tratamento da esquizofrenia foi avaliada em quatro estudos de curta duração (4 e 6 semanas), controlados com placebo, com pacientes internados com recidiva aguda, que preenchiam os critérios do DSM-III/IV para esquizofrenia. Três destes estudos incluíram também um grupo de controle ativo com risperidona (um estudo) ou haloperidol (dois estudos). Estes estudos não foram desenhados para uma comparação entre **ABILIFY** e os comparadores ativos.

Em três estudos positivos para **ABILIFY**, foram usados quatro instrumentos para avaliar sinais e sintomas psiquiátricos. A Escala da Síndrome Positiva e Negativa (PANSS) é um inventário de vários itens de psicopatologia geral usado para avaliar os efeitos do tratamento farmacológico em esquizofrenia. A subescala positiva da PANSS é um subgrupo de itens dentro da PANSS que avalia sete sintomas positivos da esquizofrenia (delírios, desorganização conceitual, alucinação, excitação, grandiosidade, desconfiança/ perseguição, e hostilidade). A subescala negativa da PANSS é um subgrupo de itens dentro da PANSS que avalia sete sintomas negativos da esquizofrenia (embotamento afetivo, apatia, contato pobre, isolamento, dificuldade de pensamento abstrato, falta de espontaneidade/ fluência de discurso, pensamento estereotipado). A avaliação pela Impressão Clínica Global (CGI) reflete a impressão de um observador hábil, altamente familiar com as manifestações da esquizofrenia, sobre o estado clínico geral do paciente.

Estudo 1: Em um estudo de 4 semanas, (n=414) comparando duas doses fixas de **ABILIFY** (15 ou 30mg/dia) e haloperidol (10mg/dia) com placebo, ambas as doses de **ABILIFY** foram superiores ao placebo na pontuação total da PANSS, subescala positiva da PANSS e na escala CGI-gravidade. Adicionalmente, a dose de 15mg/dia foi superior ao placebo na subescala negativa da PANSS.

Estudo 2: Em um estudo de 4 semanas, (n=404) comparando duas doses fixas de **ABILIFY** (20 ou 30mg/dia) e risperidona (6mg/dia) com placebo, ambas as doses de **ABILIFY** foram superiores ao placebo na pontuação total da PANSS, na subescala positiva da PANSS, na subescala negativa da PANSS e na escala CGI-gravidade.

Estudo 3: Em um estudo de 6 semanas, (n=420) comparando três doses fixas de **ABILIFY** (10, 15 ou 20 mg/dia) com placebo, todas as três doses de **ABILIFY** foram superiores ao placebo na pontuação total da PANSS, subescala positiva da PANSS e na subescala negativa da PANSS.

Estudo 4: Em um estudo de 4 semanas (n=103) comparando **ABILIFY** em uma variação de 5 a 30 mg/dia ou haloperidol 5 a 20 mg/dia com placebo, haloperidol mostrou-se superior ao placebo na Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS), um inventário de vários itens de psicopatologia geral tradicionalmente usado para avaliar os efeitos do tratamento farmacológico em psicoses, e em uma análise baseada na escala CGI-gravidade, as medidas primárias para este estudo. **ABILIFY** foi significativamente diferente do placebo somente na análise baseada na escala CGI-gravidade.

Desta maneira, a eficácia das doses 15 mg, 20 mg e 30 mg diárias foi estabelecida em dois estudos para cada dose, enquanto a eficácia da dose de 10 mg foi estabelecida em um estudo. Não houve evidência em nenhum estudo de que grupos tratados com maiores doses tivessem qualquer vantagem sobre grupos tratados com menores doses.

A análise dos subgrupos da população não revelou qualquer evidência de responsividade diferente com base na idade, sexo, ou raça.

Estudo de 26 semanas versus placebo

Um estudo de longa duração incluiu 310 pacientes esquizofrênicos que estavam estáveis do ponto de vista de sintomas com o uso de outras medicações antipsicóticas há pelo menos 3 meses. Estes pacientes tiveram suas medicações retiradas e foram randomizados para **ABILIFY** 15mg ou placebo, para avaliação de recaída ao longo de 26 semanas. A recaída foi definida como um escore da CGI-Melhora ≥ 5 (piora mínima), escore ≥ 5 (moderadamente grave) no item de hostilidade ou atitude não-cooperativa da PANSS, ou como um aumento $\geq 20\%$ na PANSS total. Como resultado, os pacientes recebendo **ABILIFY** 15mg tiveram um tempo significativamente maior para ocorrência de recaída comparados aos pacientes recebendo placebo, ao longo de 26 semanas. Além disso, neste estudo, o aripiprazol proporcionou melhora significativamente maior na manutenção do efeito em comparação ao placebo.

Estudo de 52 semanas versus haloperidol

Em um estudo de 52 semanas, controlado com haloperidol, o grupo tratado com aripiprazol teve melhora nos sintomas negativos significativamente maior que o grupo tratado com haloperidol, e melhora nos sintomas positivos comparável à melhora com haloperidol. Neste estudo, que incluiu 1278 pacientes com graus variados de sintomas depressivos (média basal de 12,6 na escala Montgomery-Asberg de Depressão - MADRS), os pacientes em uso de aripiprazol tiveram melhora significativamente maior nos sintomas depressivos em comparação com o haloperidol.

Mania Bipolar

A eficácia de **ABILIFY** no tratamento dos episódios de mania aguda foi estabelecida em dois estudos controlados com placebo de 3 semanas em pacientes hospitalizados e em um estudo de 12 semanas, com controle ativo, em pacientes ambulatoriais e hospitalizados, que preenchiam os critérios do DSM-IV para Transtorno Bipolar tipo I com episódios maníacos ou mistos. Estes estudos incluíram pacientes com ou sem sintomas psicóticos, e pacientes cicladores rápidos ou não.

O instrumento primário utilizado para avaliação dos sintomas maníacos foi a escala de avaliação de sintomas maníacos Young Mania Rating Scale (Y-MRS), uma escala de 11 itens de avaliação clínica tradicionalmente utilizada para avaliar o grau de sintomatologia maníaca em uma faixa de 0 (sem sinais ou sintomas maníacos) a 60 (pontuação máxima). Instrumentos secundários chave incluíram a versão bipolar da escala de impressão clínica global Clinical Global Impression – Bipolar (CGI-BP), e a sub-escala de hostilidade da PANSS. A Sub-escala de Hostilidade consiste de quatro itens: excitação, hostilidade, atitude não cooperativa, e controle de impulsos pobre. Os resultados dos estudos estão abaixo.

Em dois estudos controlados com placebo de 3 semanas (n=268; n=248) que avaliaram **ABILIFY** 15 ou 30mg/dia uma vez ao dia, **ABILIFY** foi superior ao placebo na redução do

Informação Confidencial De Propriedade Da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A. - Uso E Reprodução Proibidos.

Escore Total da Y-MRS, Taxa de Resposta (melhora \geq 50% no escore da Y-MRS em relação ao basal), Escore de Gravidade de Doença da CGI-BP (mania), Sub-escala de Hostilidade da PANSS e Escore de Mudança em Relação à Fase Precedente da CGI-BP (mania). O início da eficácia foi observado já no 4º dia, em relação à medida primária de eficácia, em ambos os estudos.

Um estudo de 12 semanas (n=344) comparou ABILIFY (15 ou 30mg/dia uma vez ao dia, iniciando com 15mg/dia) com haloperidol (10 a 15mg/dia uma vez ao dia, iniciando com 10mg/dia). Aumentos de dose puderam ocorrer (ABILIFY 30mg/dia ou haloperidol 15mg/dia) após as semanas 1 ou 2, com base na avaliação clínica (Mudança em Relação à Fase Precedente da GCI-BP - mania \geq 3). ABILIFY foi superior ao haloperidol na medida primária de eficácia: número de pacientes em tratamento e mantendo resposta na Semana 12 (melhora \geq 50% no escore da Y-MRS em relação ao basal). ABILIFY também foi superior ao haloperidol na proporção de responsivos à Semana 12 que completaram a Semana 3 com um Escore de Gravidade de Doença da CGI-BP (mania) menor que 4 (moderadamente doente) e um Escore na MADRS menor que 18.

Com base nestes resultados, a eficácia do aripiprazol no tratamento da mania bipolar aguda foi demonstrada, utilizando um regime de doses de 15 ou 30mg ao dia.

Um estudo a longo prazo foi conduzido em pacientes que preenchiem os critérios DSM-IV para Transtorno Bipolar Tipo I com episódio maníaco ou misto recente. A primeira fase deste estudo foi um período aberto de estabilização em que pacientes hospitalizados ou ambulatoriais estiveram clinicamente estáveis com ABILIFY (15 mg/dia ou 30 mg/dia, com dose inicial de 30 mg/dia) por 6 semanas consecutivas. 161 pacientes ambulatoriais foram depois randomizados, de modo duplo-cego, para placebo ou ABILIFY (mesma dose que a do final do período de estabilização). Durante 6 meses de fase de manutenção, os pacientes foram observados para recaída maníaca ou depressiva. ABILIFY foi superior ao placebo em relação ao tempo de recaída, a medida primária de resultados para este estudo. Pacientes que completaram esta fase de 6 meses de manutenção poderiam ser acompanhados para avaliação de recaída por até 17 meses adicionais sob tratamento duplo cego. Pacientes tratados com ABILIFY continuaram a apresentar menos recaídas que pacientes tratados com placebo durante este período de observação.

INDICAÇÕES

ABILIFY é indicado para o tratamento de episódios agudos de esquizofrenia e manutenção da melhora clínica durante o tratamento continuado.

ABILIFY também é indicado no tratamento de episódios agudos de mania associados ao Transtorno Bipolar tipo I e para o tratamento de continuação (prevenção de recidivas) em pacientes com transtorno bipolar tipo I que recentemente apresentaram episódios maníacos ou mistos.

CONTRA-INDICAÇÕES

ABILIFY é contra-indicado a pacientes com hipersensibilidade ao aripiprazol ou a qualquer outra substância da fórmula.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

ABILIFY pode ser administrado independente das refeições, uma vez que biodisponibilidade oral de **ABILIFY** não é afetada pela presença de alimentos.

POSOLOGIA

Esquizofrenia

Adultos

Recomenda-se que a dose inicial de **ABILIFY** seja 10 mg ou 15 mg, administrada uma vez ao dia, independentemente das refeições. Doses entre 10 e 30 mg/dia foram estabelecidas como eficazes nos estudos clínicos, sendo 30 mg/dia a dose mais alta sistematicamente avaliada nos estudos clínicos. Os aumentos das dosagens não devem ser feitos antes de duas semanas, que é o período necessário para que se atinja estado de equilíbrio.

Dose para Populações Especiais:

Em geral, não é necessário ajuste de dose de **ABILIFY** baseado na idade, sexo, raça, tabagismo, função hepática ou renal dos pacientes. (ver: **FARMACOLOGIA CLÍNICA: Farmacocinética**)

- Uso Pediátrico e em Adolescentes

A segurança e eficácia de **ABILIFY** para o tratamento de esquizofrenia em pacientes pediátricos e adolescentes menores de 18 anos não foram estabelecidas.

- Uso Geriátrico

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com 65 anos ou mais de idade. Porém, experimentos com esta população de pacientes são limitados.

Pacientes tomando medicamentos metabolizados por CYP2D6 ou 3A4

- Ajuste de dosagem para pacientes utilizando aripiprazol e potenciais inibidores de CYP3A4:

Quando ocorre administração concomitante de cetoconazol com aripiprazol, a dose de aripiprazol deve ser reduzida à metade da dose usual. Quando o inibidor de CYP3A4 for retirado, a dose de aripiprazol deve ser aumentada.

- Ajuste de dosagem para pacientes utilizando aripiprazol e potenciais inibidores de CYP2D6:

Quando ocorre administração concomitante de potenciais inibidores de CYP2D6 (por exemplo: quinidina, fluoxetina, paroxetina) com aripiprazol, a dose de aripiprazol deve ser reduzida a pelo menos à metade da dose usual. Quando o inibidor de CYP2D6 for retirado, a dose de aripiprazol deve ser aumentada.

- Ajuste de dosagem para pacientes utilizando aripiprazol e potenciais indutores de CYP3A4:

Informação Confidencial De Propriedade Da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A. - Uso E Reprodução Proibidos.

Quando um potencial indutor de CYP3A (por exemplo, carbamazepina) é adicionado à terapia com aripiprazol, a dose deste deve ser dobrada (para 20 ou 30 mg). Aumentos adicionais da dose de aripiprazol devem ser baseados na avaliação clínica. Quando carbamazepina é retirada da terapia de combinação, a dose de aripiprazol deve ser reduzida.

Terapia de Manutenção

Embora não haja evidências suficientes que respondam à questão de por quanto tempo um paciente tratado com aripiprazol deva permanecer em tratamento, a avaliação sistemática de pacientes com esquizofrenia que estiveram estáveis com o uso de outras medicações antipsicóticas por períodos de 3 meses ou mais, tiveram estas medicações retiradas e substituídas por **ABILIFY** 15mg/dia e foram observados quanto a recaídas por 26 semanas, demonstrou um benefício deste tratamento de manutenção (ver **FARMACOLOGIA CLÍNICA: Resultados de Eficácia**). Os pacientes devem ser periodicamente reavaliados para determinar a necessidade de tratamento de manutenção.

Troca de Outros Antipsicóticos

Nenhum dado foi sistematicamente coletado para avaliar especificamente pacientes com esquizofrenia em troca de outros antipsicóticos para o tratamento com **ABILIFY**, ou sobre a administração concomitante de **ABILIFY** com outros antipsicóticos.

Enquanto a retirada imediata do atual esquema antipsicótico possa ser aceitável para alguns pacientes com esquizofrenia, para outros pode ser mais apropriada a retirada gradual. Em todos os casos, o período de sobreposição da administração dos antipsicóticos deve ser minimizado.

Mania Bipolar

Adultos

O tratamento com aripiprazol de pacientes com episódios de mania aguda associados com Transtorno Bipolar tipo I deve ser iniciado com dose de 15 mg/dia ou 30mg/dia, administrada uma vez ao dia, independentemente das refeições. Ajustes de dose, se indicados, devem ocorrer em intervalos de no mínimo 24 horas. A eficácia (3 a 12 semanas) foi demonstrada, em estudos clínicos, em doses entre 15 a 30 mg ao dia. A segurança de doses acima de 30 mg ao dia não foi avaliada em estudos clínicos.

- Dose em Populações Especiais

Ajustes de dose não são indicados de forma rotineira com base na idade, sexo, raça, ou insuficiência renal ou hepática (ver: **FARMACOLOGIA CLÍNICA**)

- Terapia de Manutenção

A avaliação sistemática de pacientes com Transtorno Bipolar tipo I com episódio maníaco ou misto, que estiveram sintomaticamente estáveis com **ABILIFY** (15mg/dia ou 30mg/dia com dose inicial de 30mg/dia) por 6 semanas consecutivas e depois foram randomizados para **ABILIFY** (15 mg/dia ou 30 mg/dia) ou placebo por pelo menos 6 meses (permanecendo por até 17 meses para observação de recaída), demonstrou um benefício deste tratamento de manutenção. Os pacientes devem ser periodicamente reavaliados para se determinar a necessidade de tratamento de manutenção.

ADVERTÊNCIAS

Durante o tratamento antipsicótico, a melhora da condição clínica do paciente pode levar dias ou algumas semanas. Os pacientes devem ser rigorosamente monitorados durante este período.

Aumento da Mortalidade em Pacientes Idosos com Psicose associada à Demência

Pacientes idosos com psicose associada à demência, tratados com drogas antipsicóticas atípicas, incluindo aripiprazol, apresentaram um aumento do risco de morte quando comparados ao placebo. Análise de 17 estudos controlados com placebo (duração modal de 10 semanas) nestes pacientes revelou um risco de morte nos pacientes tratados com drogas entre 1,6 a 1,7 vezes maior que nos pacientes tratados com placebo. Embora as causas de morte tenham sido variadas, a maioria dos casos de morte pareceu ser de origem cardiovascular (ex. falência cardíaca, morte súbita) ou infecciosa (ex. pneumonia). Abilify (aripiprazol) não está aprovado para tratamento em pacientes com psicose associada à demência.

Eventos Adversos Cerebrovasculares, Incluindo AVC, em Pacientes Idosos com Psicose associada à Demência

Em três estudos clínicos de aripiprazol controlados por placebo em pacientes idosos com psicose associada à Doença de Alzheimer, foram relatados eventos adversos cerebrovasculares (por exemplo, AVC, ataque isquêmico transitório), incluindo mortes (média de idade: 84 anos; variação: 78 a 88 anos). De forma geral, 1,3% dos pacientes tratados com aripiprazol tiveram eventos adversos cardiovasculares quando comparados com 0,6% dos pacientes tratados com placebo nestes estudos. Esta diferença não foi estatisticamente significativa. Entretanto, em um destes estudos, de dose fixa, houve uma relação dose resposta significativa para eventos adversos cerebrovasculares em pacientes tratados com aripiprazol. ABILIFY não é aprovado para o tratamento de psicose relacionada à demência.

Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM)

A Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM) é um complexo de sintomas potencialmente fatal, que tem sido relatado em associação à administração de drogas antipsicóticas, incluindo aripiprazol. As manifestações clínicas de SNM são hipertermia, rigidez muscular, alteração do estado mental e evidência de instabilidade autonômica (pulso ou pressão arterial alterados, taquicardia, diaforese e arritmia cardíaca). Sinais adicionais podem incluir elevação da creatinofosfoquinase (CPK), mioglobínúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda.

*Se um paciente desenvolver sinais e sintomas indicativos de SNM, ou apresentar febre alta inexplicável sem manifestações clínicas adicionais de SNM, todas as drogas antipsicóticas, incluindo **ABILIFY** devem ser descontinuadas. Se um paciente requerer tratamento com droga antipsicótica após recuperação de SNM, a reintrodução da terapia medicamentosa deve ser cuidadosamente avaliada e o paciente deve ser cuidadosamente monitorizado, já que o reaparecimento de SNM já foi relatado.*

Discinesia Tardia

Esta síndrome caracterizada por movimentos discinéticos involuntários e irreversíveis, pode se desenvolver em pacientes tratados com drogas antipsicóticas. Embora a prevalência da síndrome pareça ser maior entre indivíduos idosos, especialmente mulheres idosas, é impossível se basear em estimativas de prevalência para prever, na introdução do tratamento antipsicótico, quais pacientes são mais propensos a desenvolver a síndrome. É desconhecido se medicamentos antipsicóticos diferem quanto ao potencial de causar discinesia tardia.

Acredita-se que o risco de se desenvolver discinesia tardia e a probabilidade de que isto se torne irreversível aumentem com a duração do tratamento e com a dose total acumulada de drogas antipsicóticas administradas ao paciente. Entretanto, a síndrome pode se desenvolver, ainda que de modo muito menos freqüente, após períodos de tratamento relativamente curtos com doses baixas.

Não há tratamento conhecido para casos estabelecidos de discinesia tardia, embora a síndrome possa diminuir parcial ou completamente se o tratamento antipsicótico for retirado. Entretanto, o próprio tratamento antipsicótico pode suprimir total ou parcialmente os sinais e sintomas da síndrome e, portanto, é possível que mascare o processo subjacente. O efeito que esta supressão sintomática tem ao longo do curso da síndrome é desconhecido.

Dadas estas considerações, ABILIFY deve ser prescrito de modo que seja mais provável minimizar a ocorrência de discinesia tardia. Em pacientes, que de fato, requeiram tratamento crônico, a menor dose e a menor duração de tratamento que produzam uma resposta clínica adequada devem ser buscadas, e a necessidade de tratamento contínuo deve ser reavaliada periodicamente.

Se sinais e sintomas de discinesia tardia aparecerem em um paciente em uso de ABILIFY, deve-se considerar redução da dose ou a retirada da droga. Estes sintomas podem temporariamente piorar ou até mesmo reaparecer após a retirada do tratamento. Entretanto, alguns pacientes podem necessitar de tratamento com ABILIFY a despeito da presença desta síndrome.

Hiperglicemia e Diabetes Mellitus

Hiperglicemia, em alguns casos extrema e associada a cetoacidose, coma hiperosmolar ou morte foi relatada em pacientes tratados com antipsicóticos atípicos. Houve poucos relatos de hiperglicemia em pacientes tratados com ABILIFY. Embora menos pacientes tenham sido tratados com ABILIFY, não é conhecido se esta menor experiência é a única razão para a falta de relatos. A avaliação da relação entre o uso de antipsicótico atípico e anormalidades da glicose é complicada devido à possibilidade de um aumento no risco de diabetes mellitus em pacientes com esquizofrenia e ao aumento da incidência de diabetes mellitus na população em geral. Dados esses confundidores, a relação entre o uso de antipsicótico atípico e eventos adversos relacionados a hiperglicemia não é completamente compreendida. Entretanto, estudos epidemiológicos que não incluíram ABILIFY sugerem um aumento do risco de eventos adversos relacionados a hiperglicemia em pacientes tratados com antipsicóticos atípicos inclusos nestes estudos. Como ABILIFY não estava sendo comercializado na época que esses estudos foram realizados, não é conhecido se o uso de ABILIFY pode ser associado a este aumento de risco. Estimativas precisas de risco para eventos adversos relacionados a hiperglicemia em pacientes tratados com antipsicóticos atípicos não estão disponíveis.

Informação Confidencial De Propriedade Da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A. - Uso E Reprodução Proibidos.

Pacientes com diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus que iniciaram o tratamento com antipsicóticos atípicos devem ter seu controle glicêmico monitorado regularmente. Pacientes com fatores de risco para diabetes mellitus (por exemplo, obesidade, histórico familiar de diabetes) que iniciaram tratamento com antipsicóticos atípicos devem se submeter a teste de glicemia de jejum no início do tratamento e periodicamente, durante o tratamento. Qualquer paciente tratado com antipsicóticos atípicos deve ser monitorado em relação 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 à teste de glicemia de jejum. Em alguns casos, a hiperglicemia foi resolvida quando o antipsicótico atípico foi descontinuado; entretanto, alguns pacientes necessitam de continuação no tratamento anti-diabético, apesar da descontinuação da droga suspeita.

Hipotensão Ortostática

Devido ao potencial de antagonismo no receptor α 1-adrenérgico, o aripiprazol pode estar associado à hipotensão ortostática. A incidência de eventos adversos associados à hipotensão ortostática em cinco estudos de curta duração controlados com placebo em esquizofrenia (n=926) foi: hipotensão ortostática (placebo: 1,0%; aripiprazol: 1,9%); sensação de cabeça leve na posição ortostática (placebo: 1,0%; aripiprazol: 0,9%); e síncope (placebo: 1,0%; aripiprazol: 0,6%). A incidência de eventos adversos associados à hipotensão ortostática em estudos de curta duração controlados com placebo em mania bipolar (n=597) foi: hipotensão ortostática (placebo: 0%; aripiprazol: 0,7%); sensação de cabeça leve na posição ortostática (placebo: 0,5%; aripiprazol: 0,5%); e síncope (placebo: 0,9%; aripiprazol: 0,5%).

A incidência de alteração ortostática significativa na pressão arterial (definida como uma diminuição de no mínimo 30 mmHg na pressão sangüínea sistólica quando passando da posição supina para posição em pé) para o aripiprazol não foi estatisticamente diferente do placebo (em esquizofrenia: 14% entre pacientes tratados com aripiprazol e 12% entre os pacientes tratados com placebo e em mania bipolar: 3% entre pacientes tratados com aripiprazol e 2% entre os pacientes tratados com placebo).

O aripiprazol deve ser usado com cautela em pacientes com doença cardiovascular conhecida (história de infarto do miocárdio ou doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca ou anormalidades da condução), doença cerebrovascular ou condições que possam predispor pacientes à hipotensão (desidratação, hipovolemia, e tratamento com medicações anti-hipertensivas).

Convulsões

Ocorreram convulsões em 0,1% (1/926) dos pacientes com esquizofrenia tratados com aripiprazol em estudos de curta duração controlados com placebo. Ocorreram convulsões em 0,3% (1/597) dos pacientes com mania bipolar tratados com aripiprazol em estudos de curta duração controlados com placebo e 0,2% (1/436) dos pacientes tratados com placebo apresentaram convulsões. Assim como com outras drogas antipsicóticas, o aripiprazol deve ser usado com cautela em pacientes com história de convulsões ou com condições que diminuam o limiar convulsivo, por ex. Demência de Alzheimer. Condições que diminuam o limiar convulsivo podem ser mais prevalentes na população de 65 anos ou mais.

Potencial para Alterações Cognitivas ou Motoras

Em estudos, de curta duração controlados com placebo, em esquizofrenia, relatou-se sonolência em 11% dos pacientes em uso de ABILIFY, comparado com 8% dos pacientes em

Informação Confidencial De Propriedade Da Bristol-Myers
Squibb Farmacêutica S.A. - Uso E Reprodução Proibidos.

uso de placebo. Em estudos de curta duração controlados com placebo, em mania bipolar, relatou-se sonolência em 14% dos pacientes em uso de ABILIFY, comparado com 7% dos pacientes em uso de placebo. A sonolência levou à descontinuação da medicação em 0,1% (1/926) dos pacientes em uso de ABILIFY com esquizofrenia e não levou a descontinuação de nenhum paciente com mania bipolar em uso de ABILIFY.

Apesar da baixa incidência de sonolência comparada com o placebo, ABILIFY, como outros antipsicóticos, pode apresentar o potencial de alterar o julgamento, o pensamento, ou habilidades motoras.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Regulação da Temperatura Corporal

Prejuízos na habilidade do organismo em aumentar ou reduzir a temperatura corporal central têm sido atribuídos a agentes antipsicóticos, incluindo aripiprazol. É aconselhável cuidado apropriado ao se prescrever aripiprazol a pacientes que passarão por condições que possam contribuir para uma elevação da temperatura corporal central, por ex., exercício extenuante, exposição ao calor extremo, administração da medicação concomitante com atividade anticolinérgica, ou condições que levem à desidratação.

Disfagia

A falta de motilidade do esôfago e aspiração têm sido associados ao uso de drogas antipsicóticas. O aripiprazol e outras drogas antipsicóticas devem ser usados com cautela em pacientes com risco de pneumonia aspirativa (ver: **PRECAUÇÕES**: uso em pacientes com doenças concomitantes).

Suicídio

A possibilidade de tentativa de suicídio é inerente à condição psicótica e transtorno bipolar, portanto, a terapia de pacientes com alto risco deve ser acompanhada de forma rigorosa. Prescrições de ABILIFY devem ser realizadas com a menor quantidade de comprimidos para o bom controle do paciente, de modo a diminuir o risco de superdose.

Uso em Pacientes com Doenças Concomitantes

A experiência clínica com ABILIFY em pacientes com certas condições sistêmicas concomitantes (Ver: **FARMACOLOGIA CLÍNICA: Populações Especiais: Insuficiência Renal e Insuficiência Hepática**) é limitada.

ABILIFY não foi avaliado ou utilizado em uma extensão apreciável em pacientes com história recente de infarto do miocárdio ou doença cardíaca instável. Pacientes com estes diagnósticos foram excluídos dos estudos clínicos pré-comercialização.

Experiência de segurança em pacientes idosos com psicose associada à Doença de Alzheimer:

Em três estudos de aripiprazol controlados com placebo, de 10 semanas, em pacientes idosos com psicose associada à Demência de Alzheimer (n = 938; média de idade 82,4 anos; variação: 56-99 anos), os eventos adversos que surgiram durante o tratamento e que foram relatados com incidência maior ou igual a 5% e incidência com aripiprazol no mínimo duas

Informação Confidencial De Propriedade Da Bristol-Myers
Squibb Farmacêutica S.A. - Uso E Reprodução Proibidos.

vezes maior que a com placebo foram astenia (placebo 3%; aripiprazol 8%), sonolência (placebo 3%; aripiprazol 9%) e incontinência urinária (placebo 1%; aripiprazol 5%).

A segurança e eficácia de ABILIFY no tratamento de pacientes com psicose associada com demência ainda não foi estabelecida. Se o médico prescritor optar por tratar estes pacientes com ABILIFY, deve-se monitorá-lo, particularmente para dificuldade de deglutir ou sonolência excessiva, que pode predispor um dano acidental ou aspiração. (**ver: Eventos Adversos Cerebrovasculares, Incluindo AVC, em Pacientes Idosos com Psicose associada à Demência e Aumento da Mortalidade em Pacientes Idosos com Psicose associada à Demência**).

Abuso da droga e dependência

- Dependência física e psicológica:

O aripiprazol não foi sistematicamente estudado 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 após interrupção abrupta da dose. Embora os estudos clínicos não tenham revelado nenhuma tendência para comportamento de busca da droga, estas observações não foram sistemáticas, não sendo possível prever com base nesta experiência limitada a extensão na qual uma droga que age no SNC poderá ser mal usada, usada com fins recreativos e/ou abusada, uma vez comercializada. Os pacientes devem ser avaliados com relação ao histórico de abuso de drogas, e cada paciente deve ser observado quanto aos sinais de mau uso ou abuso de **ABILIFY** (ex.: desenvolvimento de tolerância, aumentos da dose, comportamento de busca da droga).

Segurança Pré-Clínica: Carcinogênese, Mutagênese, Fertilidade e Gravidez

Dados pré-clínicos de segurança não revelaram riscos especiais para humanos, baseados em estudos convencionais de farmacologia, toxicidade com doses repetidas, genotoxicidade, carcinogenicidade ou toxicidade reprodutiva. Efeitos toxicológicos significativos foram observados somente em doses suficientemente superiores à dose humana máxima, indicando relevância limitada ou nula para o uso clínico. Os estudos estão descritos abaixo.

Carcinogênese

Estudos de carcinogenicidade ao longo do período de vida foram conduzidos em camundongos ICR e em ratos SD e F344. O aripiprazol foi administrado na dieta por dois anos, em doses de 1, 3, 10, e 30 mg/kg/dia para camundongos ICR e em doses de 1, 3, e 10 mg/kg/dia para ratos F344 [0,2 a 5 e 0,3 a 3 vezes a dose humana máxima recomendada – DHMR, (em mg/m²), respectivamente]. Além disso, ratos SD receberam oralmente, por dois anos, doses de 10, 20, 40 e 60 mg/kg/dia [3 a 19 vezes a DHMR (em mg/m²)]. O aripiprazol não induziu tumores em camundongos ou ratos machos. A incidência de adenoma da glândula pituitária e adenocarcinoma e adenocantoma de glândula mamária, em camundongos fêmeas, aumentou com doses de 3 a 30 mg/kg/dia [0,1 a 0,9 vezes a exposição humana na DHMR (baseado na AUC) e 0,5 a 5 vezes a DHMR, (em mg/m²)]. Em ratas fêmeas, a incidência de fibroadenoma de glândula mamária aumentou com 10 mg/kg/dia [0,1 vez a exposição humana na DHMR (baseado na AUC) e 3 vezes a DHMR, (em mg/m²)]; e a incidência de carcinoma adrenocortical e uma combinação de adenomas e carcinomas adrenocortical aumentou com a dose oral de 60 mg/kg/dia [14 vezes a exposição humana na DHMR (baseado na AUC) e 19 vezes a DHMR, (em mg/m²)].

Alterações proliferativas nas glândulas pituitária e mamária de roedores foram observadas após administração crônica de outros agentes antipsicóticos e foram consideradas mediadas pela prolactina. A prolactina sérica não foi medida em estudos de carcinogenicidade de aripiprazol. Entretanto, aumentos nos níveis séricos de prolactina foram observados em camundongos fêmeas, em um estudo de 13 semanas com doses associadas a tumores de glândulas mamária e pituitária. Prolactina sérica não aumentou em ratos fêmeas em estudos de dieta de 4 e 13 semanas com a dose associada a tumores nas glândulas mamárias. A relevância para risco humano dos achados de tumores endócrinos mediados por prolactina é desconhecida.

Mutagênese

O potencial mutagênico de aripiprazol foi testado em um ensaio "in vitro" de mutação reversa bacteriana, um ensaio "in vitro" bacteriano de reparo do DNA, ensaio "in vitro" de mutação genética seqüencial de células de linfoma de ratos, ensaios "in vitro" de aberração cromossômica em células de pulmão de hamster chineses, 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 testes "in vitro" em células de pulmão de hamster chinês, com ou sem ativação metabólica. O metabólito 2,3-DCPP produziu aumentos em aberrações numéricas em testes "in vitro" em células de pulmão de hamster chinês na ausência de ativação metabólica. Uma resposta positiva foi obtida em ensaio in vivo de micronúcleos em camundongos, no entanto, a resposta mostrou estar relacionada com um mecanismo não considerado relevante em humanos.

Fertilidade

Ratas fêmeas foram tratadas com doses orais de 2, 6 e 20mg/kg/dia [0,6, 2 e 6 vezes a dose humana máxima recomendada – DHMR – (em mg/m²)] de aripiprazol, no período de duas semanas antes do acasalamento até o sétimo dia de gestação. Irregularidades no estro e aumento do corpo lúteo foram observadas em todas as doses, mas não foi observado prejuízo da fertilidade. Aumento de perdas de pré-implantação foi observado nas doses 6 e 20mg/kg, e diminuição do peso fetal foi observada na dose de 20mg/kg.

Ratos machos foram tratados com doses orais de 20, 40 e 60mg/kg/dia [6, 13 e 19 vezes a DHMR – (em mg/m²)] de aripiprazol, no período de 9 semanas antes do acasalamento até o acasalamento. Distúrbios na espermatogênese foram observados na dose 60mg/kg, e atrofia na próstata foi observada nas doses 40 e 60 mg/kg, mas não foi observado prejuízo da fertilidade.

Gravidez

Em estudos com animais, aripiprazol demonstrou toxicidade do desenvolvimento, incluindo possíveis efeitos teratogênicos em ratos e coelhos.

Ratas grávidas foram tratadas com doses orais de 3, 10 e 30 mg/kg/dia [1, 3 e 10 vezes a DHMR em (mg/m²)] de aripiprazol durante o período de organogênese. A gestação foi ligeiramente prolongada na dose de 30mg/kg. O tratamento causou um pequeno atraso no desenvolvimento fetal, conforme evidenciado por uma diminuição do peso fetal (30mg/kg), testículos retidos (30mg/kg), e atraso na ossificação esquelética (10 e 30 mg/kg). Não houve eventos adversos embriofetais ou na sobrevivência do filhote. A prole teve diminuição do peso corporal (10 e 30mg/kg) e aumento na incidência de nódulos hepatodiafragmáticos e hérnia diafragmática na dose 30mg/kg (os outros grupos de doses não foram examinados nestes

Informação Confidencial De Propriedade Da Bristol-Myers
Squibb Farmacêutica S.A. - Uso E Reprodução Proibidos.

estudos).(Uma baixa incidência de hérnia diafragmática também foi observada em fetos expostos a 30mg/kg). No pós-natal, abertura vaginal tardia foi observada em doses 10 e 30mg/kg e prejuízos na performance da reprodução (diminuição 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) foram observados em dose de 30mg/kg. Alguma toxicidade materna foi observada em dose de 30mg/kg, no entanto, não há evidências que sugerem que esses efeitos no desenvolvimento foram secundários à toxicidade materna.

Coelhas grávidas foram tratadas com doses orais de 10, 30, e 100mg/kg/dia [2, 3, e 11 vezes a exposição humana na dose humana máxima recomendada – DHMR – (baseado na AUC) e 6, 19, e 65 vezes a dose humana máxima recomendada – DHMR – (em mg/ m²)] de aripiprazol durante o período de organogênese. Diminuição do consumo materno de alimentos e aumentos de aborto foram observados na dose de 100mg/kg. O tratamento causou aumento na mortalidade fetal (100mg/kg), diminuição do peso fetal (30 e 100mg/kg), incidência aumentada de anormalidade do esqueleto (sternebrae fundida em 30 e 100mg/kg) e variações esqueléticas menores (100mg/kg).

Em um estudo no qual os ratos tratados com doses orais de 3, 10, e 30mg/kg/dia [1, 3, e 10 vezes a DHMR – (em mg/ m²)] de aripiprazol no perinatal e no pós-natal (do 17º dia de gestação até o 21º dia após o parto), leve toxicidade materna e leve prolongamento da gestação foram observados em dose de 30mg/kg. Um aumento dos natimortos e diminuição do peso do filhote (persistindo na idade adulta) e da sobrevivência foram observados nesta dose.

Não há estudos adequados e bem-controlados em mulheres grávidas. Não é conhecido se aripiprazol pode causar dano fetal quando administrado em mulheres grávidas ou afetar a capacidade de reprodução. O aripiprazol deve ser usado durante a gravidez, somente se o benefício em potencial compensar o risco em potencial ao feto.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Trabalho de parto

O efeito de aripiprazol sobre o trabalho de parto não é conhecido.

Uso na lactação

Apesar de aripiprazol ter sido excretado no leite de ratas durante a lactação, não é conhecido se o aripiprazol ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Recomenda-se que mulheres recebendo aripiprazol não amamentem.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso pediátrico

Os dados em população pediátrica são limitados. Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia em crianças e adolescentes menores de 18 anos.

Uso Geriátrico

Dos 7951 pacientes tratados com aripiprazol em estudos clínicos, 991 (12%) tinham 65 anos ou mais e 789 (10%) tinham 75 anos ou mais. A maioria (88%) dos 991 pacientes foi diagnosticada com Demência de Alzheimer. Estudos de aripiprazol controlados com placebo em esquizofrenia ou mania bipolar não incluíram número suficiente de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se esta população responde diferentemente em relação aos pacientes jovens. Entretanto, não houve efeito da idade na farmacocinética de uma dose única de 15 mg de aripiprazol. O clearance de aripiprazol diminuiu 20% em pacientes idosos (65 anos ou mais) quando comparados a pacientes jovens (18 a 64 anos), mas não houve efeito detectável da idade sobre a análise farmacocinética dos pacientes com esquizofrenia.

Estudos em pacientes idosos com psicose associada à Doença de Alzheimer sugeriram que pode haver um perfil de tolerabilidade diferente nesta população quando comparada aos pacientes jovens com esquizofrenia. (ver: **Eventos Adversos Cerebrovasculares, Incluindo AVC, em Pacientes Idosos com Psicose associada à Demência e Aumento da Mortalidade em Pacientes Idosos com Psicose associada à Demência**). A segurança e eficácia de ABILIFY no tratamento de pacientes com psicose associada com demência de Alzheimer ainda não foi estabelecida. Se o médico prescritor optar por tratar estes pacientes com ABILIFY, deve-se monitorá-lo).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Considerando os efeitos primários de aripiprazol no sistema nervoso central, deve-se usar de cautela quando ABILIFY for administrado em combinação com outras drogas de ação central e álcool. Devido ao seu antagonismo do receptor alfa-1 adrenérgico, o aripiprazol tem o potencial de aumentar os efeitos de alguns agentes anti-hipertensivos.

Potencial de outras drogas afetarem ABILIFY

O aripiprazol não é substrato de enzimas CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, ou CYP2E1. O aripiprazol também não sofre a glucoronidação direta. Isto sugere que uma interação de aripiprazol com inibidores ou indutores destas enzimas, ou outros fatores, como tabagismo, seja improvável.

Tanto CYP3A4 como CYP2D6 são responsáveis pelo metabolismo de aripiprazol. Agentes que induzem CYP3A4 (por exemplo, carbamazepina) podem causar um aumento no clearance de aripiprazol e diminuir seus níveis sanguíneos. Inibidores de CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol) ou CYP2D6 (por exemplo, quinidina, fluoxetina, ou paroxetina) podem inibir a eliminação de aripiprazol e causar aumento nos seus níveis sanguíneos.

Cetoconazol: A co-administração de cetoconazol (200 mg/dia por 14 dias) com uma dose única de 15 mg de aripiprazol aumentou a AUC do aripiprazol e de seu metabólito em 63% e 77%, respectivamente. O efeito de uma dose maior de cetoconazol (400 mg/dia) não foi estudada. Quando a co-administração de aripiprazol com cetoconazol ocorrer, a dose de aripiprazol deve ser reduzida a metade da dose normal. Outros inibidores mais fortes de CYP3A4 (itraconazol) tem efeitos similares e as reduções de dose também são similares, inibidores mais fracos (eritromicina) não foram estudados. Quando o inibidor de CYP3A4 é retirado, a dose de aripiprazol deve ser aumentada.

Quinidina: A co-administração de dose única de 10 mg de aripiprazol com quinidina (166 mg/dia por 13 dias), um potente inibidor de CYP2D6, aumentou a AUC de aripiprazol em

Informação Confidencial De Propriedade Da Bristol-Myers
Squibb Farmacêutica S.A. - Uso E Reprodução Proibidos.

112%, mas diminuiu a AUC do seu metabólito, dehidro-aripiprazol em 35%. Quando a co-administração de aripiprazol com quinidina ocorrer, a dose de aripiprazol deve ser reduzida a metade da dose normal. Outros inibidores de CYP2D6, como fluoxetina ou paroxetina tem efeitos similares, portanto a redução da dose deve ser feita de maneira similar. Quando o inibidor de CYP2D6 é retirado, a dose de aripiprazol deve ser aumentada.

Carbamazepina: A co-administração de carbamazepina (200 mg duas vezes ao dia), um potente inibidor de CYP3A4 com aripiprazol (30 mg uma vez ao dia) resultou em uma diminuição de aproximadamente 70% sobre os valores de $C_{máx}$ e AUC tanto de aripiprazol como de seu metabólito ativo, dehidro-aripiprazol. Quando carbamazepina for adicionada à terapia com aripiprazol, a dose de aripiprazol deve ser dobrada. Aumentos adicionais da dose devem ser baseados em avaliação clínica. Quando carbamazepina for retirada da terapia com aripiprazol, a dose de aripiprazol pode ser reduzida.

Nenhum efeito clinicamente significativo de famotidina, valproato ou lítio foi observado sobre a farmacocinética de aripiprazol.

Potencial de ABILIFY afetar outras drogas

É improvável que aripiprazol cause interações farmacocinéticas clinicamente importantes com drogas metabolizadas pelas enzimas do citocromo P450. Em estudos in vivo com doses de aripiprazol de 10 a 30 mg/dia, não houve efeitos significativos sobre o metabolismo dos substratos de CYP2D6 (dextrometorfano), 2C9 (varfarina), 2C19 (omeprazol, varfarina), e 3A4 (dextrometorfano). Adicionalmente, aripiprazol e o dehidro-aripiprazol não mostraram potencial de alteração do metabolismo mediado por CYP1A2 in vitro.

Dextrometorfano: o aripiprazol não afeta o metabolismo do dextrometorfano, um substrato modelo da CYP2D6, para seu principal metabólito, dextrometorfano. O aripiprazol também não afetou o metabolismo mediado pela CYP3A4 do dextrometorfano para metoximorfano.

Varfarina: o aripiprazol não afeta a farmacodinâmica ou farmacocinética das varfarinas R e S ou o padrão farmacodinâmico estabelecido pela Taxa Normalizada Internacional (INR), indicando ausência de efeitos clínicos relevantes do aripiprazol no metabolismo de CYP2C9 e 2C19 ou na ligação da varfarina a proteínas plasmáticas de alta afinidade.

Omeprazol: No estado de equilíbrio, aripiprazol não afetou a farmacocinética de uma dose única de 20 mg de omeprazol, um substrato de CYP2C19, em pacientes saudáveis.

Lítio: A interação farmacocinética de aripiprazol com lítio é improvável, já que o lítio não se liga a proteínas plasmáticas, não é metabolizado, e é quase totalmente excretado na urina na forma inalterada. A co-administração de aripiprazol e lítio não produziu alterações eletroencefalográficas de relevância clínica.

Álcool: Não houve diferenças significativas entre a administração concomitante do aripiprazol com álcool e do placebo com etanol sobre as habilidades motoras grosseiras ou sobre as respostas aos estímulos em pacientes saudáveis. Embora estes resultados sustentem a ausência de interação pronunciada de aripiprazol com etanol, como com a maioria das medicações psicoativas, os pacientes devem ser aconselhados a evitar a ingestão de álcool enquanto estiverem sob tratamento com ABILIFY.

REAÇÕES ADVERSAS

O aripiprazol foi avaliado em relação à segurança em 7951 pacientes que participaram de estudos pré-comercialização de múltiplas doses, em esquizofrenia, mania bipolar, e demência de Alzheimer, e que tiveram aproximadamente 5235 pacientes/ano. Um total de 2280 pacientes foram tratados com aripiprazol por no mínimo 180 dias e 1558 pacientes tratados com aripiprazol tiveram no mínimo um ano de exposição.

As condições e duração do tratamento com aripiprazol incluíram estudos duplo-cego e estudos abertos, comparativos e não comparativos, estudos com pacientes internados e pacientes em tratamento ambulatorial, estudos com doses flexíveis e fixas, e exposição a curto e longo prazo.

Os eventos adversos ocorridos durante a exposição foram obtidos pela coleta de relatos espontâneos de eventos adversos, assim como resultados de exames físicos, sinais vitais, peso, análises laboratoriais e ECG.

As frequências estabelecidas de eventos adversos representam a proporção de indivíduos que tiveram, no mínimo uma vez, um evento adverso decorrente do tratamento, do tipo listado. Um evento foi considerado decorrente do tratamento se ocorreu pela primeira vez ou piorou durante a terapia após a avaliação dos valores basais.

O médico deve estar ciente de que a tabela e descrições dos eventos não podem ser usados para prever a incidência dos efeitos colaterais na prática médica usual, onde as características dos pacientes e outros fatores diferem daqueles que predominaram nos estudos clínicos. Analogamente, as frequências citadas não podem ser comparadas com os números obtidos de outras investigações clínicas envolvendo tratamentos, usos ou investigadores diferentes. Os números citados, entretanto, fornecem ao médico uma base para estimar a contribuição relativa da droga ou dos fatores não relacionados à droga na incidência de eventos adversos na população estudada.

Resultados adversos observados em estudos de curta duração controlados com placebo em pacientes com esquizofrenia

Os resultados a seguir estão baseados em um grupo de estudos controlados com placebo, em esquizofrenia, (4 semanas e 6 semanas) em que aripiprazol foi administrado em doses entre 2 e 30 mg/dia.

Eventos adversos associados com a descontinuação do tratamento em estudos clínicos de curta duração controlados com placebo

De forma geral, em pacientes com esquizofrenia, não houve diferença na incidência de descontinuação devido a eventos adversos entre os pacientes tratados com aripiprazol (7%) e aqueles tratados com placebo (9%). Os tipos de eventos adversos que levaram à descontinuação foram semelhantes entre os pacientes tratados com aripiprazol e aqueles tratados com placebo.

Resultados adversos observados em estudos de curta duração controlados com

Informação Confidencial De Propriedade Da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A. - Uso E Reprodução Proibidos.

placebo em pacientes com mania bipolar

Os resultados a seguir estão baseados em um grupo de estudos controlados com placebo, em mania bipolar em que aripiprazol foi administrado em doses de 15 ou 30 mg/dia.

Eventos adversos associados com a descontinuação do tratamento em estudos clínicos de curta duração controlados com placebo

De forma geral, em pacientes com mania bipolar, não houve diferença na incidência de descontinuação devido a eventos adversos entre os pacientes tratados com aripiprazol (11%) e aqueles tratados com placebo (9%). Os tipos de eventos adversos que levaram à descontinuação foram semelhantes entre os pacientes tratados com aripiprazol e aqueles tratados com placebo.

Eventos adversos comumente observados em estudos de curta duração controlados com placebo em mania bipolar

Os eventos adversos comumente observados, associados com o uso de aripiprazol em pacientes com mania bipolar (incidência maior ou igual a 5% e pelo menos o dobro da incidência com o placebo) são mostrados na tabela a seguir. Não houve eventos adversos comumente observados, associados com o uso de aripiprazol em pacientes com esquizofrenia.

Eventos adversos comumente observados em estudos de curta duração controlados com placebo em mania bipolar		
	Porcentagem dos pacientes com eventos adversos	
Evento Adverso	Aripiprazol (n = 1523)	Placebo (n = 849)
Dano acidental	6	3
Constipação	13	6
Acatisia	15	4

Eventos adversos com incidência maior ou igual a 2% e maior que a do placebo entre pacientes tratados com aripiprazol em estudos clínicos de curta duração controlados com placebo

A tabela a seguir enumera a incidência, arredondada para a porcentagem mais próxima, dos eventos adversos decorrentes do tratamento que ocorreram durante a terapia aguda (até 6 semanas) em esquizofrenia e (até 3 semanas) em mania bipolar, incluindo apenas os eventos que ocorreram em 2% ou mais dos pacientes tratados com aripiprazol (doses maior ou igual a 2 mg/dia) e para os quais a incidência em pacientes tratados com aripiprazol foi maior que a incidência em pacientes tratados com placebo.

Eventos Adversos decorrentes do Tratamento de Estudos de Curta Duração controlados com placebo				
Porcentagem de Pacientes que relataram o Evento ^a				
Sistema	Orgânico	Evento	Aripiprazol (N = 1523)	Placebo (N = 849)

Informação Confidencial De Propriedade Da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A. - Uso E Reprodução Proibidos.

Adverso		
Corpo como um Todo		
Cefaléia	31	26
Astenia	8	7
Dano acidental	5	4
Edema periférico	2	1
Sistema Cardiovascular		
Hipertensão	2	1
Sistema Digestivo		
Náusea	16	12
Dispepsia	15	13
Vômitos	11	6
Constipação	11	7
Sistema Músculo-esquelético		
Mialgia	4	3
Sistema Nervoso		
Agitação	25	24
Ansiedade	20	17
Insônia	20	15
Sonolência	12	8
Acatisia	12	5
Sensação de cabeça leve	11	8
Síndrome Extrapiramidal	6	4
Tremor	4	3
Aumento da salivação	3	1
Sistema Respiratório		
Faringite	4	3
Rinite	4	3
Tosse	3	2
Órgão dos Sentidos		
Visão borrada	3	1

^a Eventos relatados por, no mínimo, 2% dos pacientes tratados com aripiprazol, exceto os seguintes eventos que apresentaram incidência igual ou menor que placebo: dor abdominal, dor nas costas, dor de dente, diarreia, boca seca, anorexia, mialgia, psicose, hipertonia, infecção do trato respiratório superior, rash, vaginite ^b, dismenorréia ^b.

^b Porcentagem total baseada no sexo.

Reações Adversas Relatadas em estudos a longo prazo de Mania Bipolar

Efeitos indesejados relatados em associação com aripiprazol durante a fase de manutenção de 6 meses de um estudo controlado com placebo em pacientes com mania bipolar foram definidos como aqueles com incidência maior ou igual a 5%, subtraída a do placebo. As seguintes reações adversas preencheram este critério e são apresentadas com incidência para pacientes tratados com aripiprazol (n=77) e pacientes tratados com placebo (n=83),

Informação Confidencial De Propriedade Da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A. - Uso E Reprodução Proibidos.

respectivamente: nervosismo (7,79% vs 1,2%), tremor (7,79% vs 1,2%) e acatisia (6,49% e 1,20%).

Eventos Adversos Relacionados à Dose

Esquizofrenia

As relações dose resposta para a incidência de eventos adversos decorrentes do tratamento foram avaliados em 4 estudos clínicos, em pacientes com esquizofrenia, comparando várias doses fixas (2, 10, 15, 20, e 30 mg/dia) de aripiprazol com placebo. Esta análise, estratificada por estudo, indicou que o único evento adverso que mostrou ter relação com a dose foi sonolência (placebo: 7,7%; dose de 15 mg: 8,7%; dose de 20 mg: 7,5%; dose de 30 mg: 15,3%).

Sintomas Extrapiramidais

Em estudos clínicos de curta duração, controlados com placebo, em esquizofrenia, a incidência de sintomas extrapiramidais em pacientes tratados com aripiprazol foi 6% versus 6% com placebo. Em estudos clínicos de curta duração, controlados com placebo, em mania bipolar, a incidência de relatos de sintomas extrapiramidais excluindo eventos relacionados à acatisia em pacientes tratados com aripiprazol foi 17% versus 12% com placebo. Nos estudos de curta duração controlados com placebo em mania bipolar, a incidência de eventos relacionados a acatisia em pacientes tratados com aripiprazol foi 15% vs. 4%. Dados foram coletados objetivamente nestes estudos com a Escala de Simpson Angus (para sintomas extrapiramidais), a Escala de Acatisia de Barnes (para acatisia), e a Escala de Avaliação dos Movimentos Involuntários (para discinesia). Nos estudos de esquizofrenia, os dados coletados objetivamente não mostraram diferença entre aripiprazol e placebo, com exceção da Escala de Acatisia de Barnes (aripiprazol: 0,08; placebo: -0,05). Nos estudos de mania bipolar, a Escala de Simpson Angus e a Escala de Acatisia de Barnes mostraram uma diferença significativa entre aripiprazol e placebo (aripiprazol: 0,61; placebo: 0,03 e aripiprazol: 0,25; placebo: -0,06). As alterações da Escala de Avaliação dos Movimentos Involuntários foram similares para os grupos aripiprazol e placebo.

Em um estudo de longa duração (26 semanas) controlado com placebo em esquizofrenia, dados coletados objetivamente através da Escala de Simpson Angus (SAS, para sintomas extrapiramidais), Escala de Acatisia de Barnes (BAS, para acatisia) e Escala de Avaliação de Movimentos Involuntários (AIMS, para discinesias), não mostraram diferença entre aripiprazol e placebo.

Anormalidades nos Testes Laboratoriais

Uma comparação entre os estudos controlados com placebo de 3 a 6 semanas, em esquizofrenia, não revelou diferenças clinicamente importantes entre os grupos aripiprazol e placebo, na proporção de pacientes que apresentaram alterações significativas na bioquímica de rotina, hematologia, ou parâmetros urinários. Analogamente não houve diferenças entre aripiprazol e placebo na incidência de descontinuação por alterações da bioquímica sérica, hematologia ou urina.

Em um estudo de longa duração (26 semanas), controlado com placebo em esquizofrenia, não houve diferenças clínicas importantes entre os pacientes tratados com aripiprazol e placebo na

mudança média em relação ao basal nos valores de prolactina, glicemia de jejum, triglicérides, colesterol total, HDL e LDL.

Ganho de Peso

Em estudos de 4 a 6 semanas em esquizofrenia, houve uma pequena diferença no ganho de peso entre aripiprazol e placebo (0,7kg versus -0,05kg, respectivamente), assim como uma diferença na proporção de pacientes que tiveram um critério de ganho de peso maior ou igual a 7% do peso corpóreo (aripiprazol: 8% comparado a placebo: 3%).

Em estudos de 3 semanas em mania, a média de ganho de peso entre aripiprazol e placebo foi 0,0kg versus -0,2kg, respectivamente, assim como uma diferença na proporção de pacientes que tiveram um critério de ganho de peso maior ou igual a 7% do peso corpóreo (aripiprazol: 3% comparado a placebo: 2%).

A tabela 1 mostra a alteração de peso durante um estudo de 26 semanas com aripiprazol, incluindo tanto a alteração média do peso em relação à linha de base quanto a proporção de pacientes que apresentou ganho de peso corporal maior ou igual 7% do peso na linha de base, categorizadas pelo IMC de base.

Tabela 1: Resultados de alteração de peso categorizados por IMC basal: Estudo controlado por placebo em Esquizofrenia

	IMC menor que 23		IMC 23-27		IMC maior que 27	
	placebo	aripiprazol	placebo	aripiprazol	placebo	aripiprazol
Alterações basais significativas (kg)	-0,5	-0,5	-0,6	-1,3	-1,5	-2,1
% com aumento de peso corporal maior ou igual a 7%	3,7%	6,8%	4,2%	5,1%	4,1%	5,7%

A tabela 2 mostra a alteração de peso durante um estudo de longa duração (52 semanas) com aripiprazol, incluindo tanto a alteração média do peso em relação à linha de base quanto a proporção de pacientes que apresentou ganho de peso corporal maior ou igual a 7% do peso na linha de base, categorizadas pelo IMC de base.

Tabela 2: Resultados de alteração de peso categorizados por IMC basal

	IMC menor que 23	IMC 23-27	IMC maior que 27
Alterações basais significativas (kg)	2,6	1,4	-1,2
% com aumento de peso corporal maior ou igual a 7%	30%	19%	8%

Alterações no ECG

Comparações entre grupos em uma análise agrupada de estudos controlados por placebo em esquizofrenia ou mania bipolar não revelaram diferenças significantes entre aripiprazol e placebo na proporção de pacientes que apresentaram alterações potencialmente importantes nos parâmetros de ECG. O aripiprazol foi associado com um aumento médio no batimento

cardíaco de 5 batimentos por minuto comparado a 1 batimento por minuto entre pacientes com placebo.

Achados adicionais observados em estudos clínicos

Os eventos adversos relatados em estudo duplo-cego, de ABILIFY controlado com placebo, de 26 semanas, foram geralmente consistentes com os relatados em estudos de curta duração controlados com placebo, exceto pela maior incidência de tremor [9% (13/153) para ABILIFY vs. 1% (2/153) para placebo]. Neste estudo, a maioria dos casos de tremor foi de intensidade leve (9/13 leve e 4/13 moderado), ocorreu precocemente com o tratamento (9/13 em até 49 dias), e foi de duração limitada (9/13 durou até 10 dias). O tremor levou à interrupção do tratamento com ABILIFY de forma infreqüente (em menos que 1% dos casos). Além disso, em um outro estudo de longa duração (52 semanas), a incidência de tremor com ABILIFY foi 4% (34/859).

Os eventos adversos relatados durante a fase de manutenção de 6 meses de um estudo duplo-cego, de ABILIFY controlado por placebo, foram geralmente consistentes com os relatados em estudos de curta duração controlados com placebo em mania bipolar, exceto pela maior incidência de tremor [9% (7/77) para ABILIFY vs. 1% (1/83) para placebo]. Neste estudo, a maioria dos casos de tremor foi de intensidade leve (5/7 leve e 2/7 moderado) e a maioria resolveu durante a continuação do tratamento (6/7). O tremor não levou à interrupção do ABILIFY durante o tratamento duplo-cego.

Outros Eventos Adversos Observados durante a Avaliação Pré-Comercialização do Aripiprazol

A seguir há uma lista de termos COSTART modificados que refletem os eventos adversos decorrentes do tratamento, conforme definido na seção de **REAÇÕES ADVERSAS**, relatados pelos pacientes tratados com aripiprazol em doses múltiplas maiores ou iguais a 2 mg/dia durante qualquer fase de um estudo, dentro de um banco de dados de 7951 pacientes. Todos os eventos relatados foram incluídos, exceto: aqueles já listados na tabela acima; eventos cujos termos foram tão gerais que não forneciam informações; eventos relatados com uma incidência menor ou igual a 0,05% e que não tiveram probabilidade substancial de serem agudamente ameaçadores à vida; eventos comuns como eventos antecedentes e eventos considerados improváveis de serem relacionados com a droga. É importante enfatizar que, embora os eventos relatados tenham ocorrido durante o tratamento com o aripiprazol, eles não foram necessariamente causados por ele.

Os eventos estão detalhadamente categorizados por sistema corpóreo e listados em ordem decrescente de freqüência de acordo com as seguintes definições: eventos adversos freqüentes são aqueles que ocorrem no mínimo em 1/100 pacientes (apenas aqueles não listados na tabela que resulta de estudos controlados por placebo aparecem nesta lista); eventos adversos infreqüentes são aqueles que ocorrem entre 1/100 a 1/1000 pacientes; eventos raros são aqueles que ocorrem em menos que 1/1000 pacientes.

Organismo como um todo: Freqüentes: sintomas de gripe, febre, dor no peito, rigidez no pescoço e extremidades, dor no pescoço, dor pélvica; Infreqüentes -edema de face, suicídio, mal estar, enxaqueca, calafrio, fotossensibilidade, rigidez (incluindo abdômen, costas, extremidades, cabeça, maxilar, pescoço e língua), dor no maxilar, eructação, abdômen

Informação Confidencial De Propriedade Da Bristol-Myers
Squibb Farmacêutica S.A. - Uso E Reprodução Proibidos.

inchado, tensão no peito, dor de garganta; Raras- monilíase, cabeça pesada, tensão na garganta, tensão lombar, síndrome de Mendelson, insolação.

Sistema Cardiovascular: *Freqüentes: taquicardia (incluindo ventricular e supraventricular), hipotensão, bradicardia; Infreqüentes- palpitação, hemorragia, falência cardíaca, infarto do miocárdio, parada cardíaca, fibrilação atrial, bloqueio AV, prolongamento do intervalo QT, extra-sístoles, isquemia do miocárdio, trombose venosa profunda, angina pectoris, palidez, parada cardio-respiratória, flebite; Raras- bloqueio de ramos, flutter atrial, reação vasovagal, cardiomegalia, tromboflebite, falência cardiopulmonar.*

Sistema Digestivo: *Freqüentes: náusea e vômito; Infreqüentes- aumento do apetite, disfagia, gastroenterite, flatulência, cárie, gastrite, gengivite, hemorragia gastrointestinal, hemorróida, refluxo gastroesofágico, abscesso periodontal, incontinência fecal, hemorragia retal, estomatite, colite, edema de língua, colecistite, , úlcera na boca, monilíase oral, eructação, impactação das fezes, colelitíase; Raras- esofagite, hematêmese, obstrução intestinal, hemorragia gengival, hepatite, úlcera péptica, glossite, melena, úlcera duodenal, cheilite, hepatomegalia, pancreatite.*

Sistema Endócrino: *Infreqüentes- hipotiroidismo; Raras- hipertiroidismo, bócio.*

Sistema Linfático/ Hematológicos: *Freqüentes- equimose, anemia; Infreqüentes- anemia hipocrômica, leucocitose, leucopenia (incluindo neutropenia), linfadenopatia, eosinofilia, anemia macrocítica; Raras- trombocitopenia, trombocitemia, petéquia.*

Distúrbios Metabólicos e Nutricionais: *Freqüentes- perda de peso, aumento da creatinina fosfoquinase, desidratação; Infreqüentes- edema, hiperglicemia, hipercolesterolemia, hipocalemia, diabetes mellitus, hipoglicemia, hiperlipidemia, aumento de TGO e TGP, sede, aumento da uréia sérica, hiponatremia, aumento da creatinina, cianose, aumento da fosfatase alcalina, bilirrubinemia, anemia por deficiência de ferro, hipercalemia, hiperuricemia, obesidade; Raras- aumento da desidrogenase láctica, hipernatremia, gota, reação hipoglicêmica.*

Sistema Músculo-esquelético: *Freqüente: câibra muscular; Infreqüentes- artralgia, miastenia, artrose, dor óssea, artrite, fraqueza muscular, espasmo, bursite, miopatia; Raras- artrite reumatóide, rabdomiólise, tendinite, tenosinovite.*

Sistema nervoso: *Freqüentes: depressão, nervosismo, reação esquizofrênica, alucinação, hostilidade, confusão, reação paranóide, pensamento suicida, anormalidades da marcha, mania, delírios, sonhos anormais; Infreqüentes- labilidade afetiva, contração curta e súbita, rigidez em roda denteada, prejuízos da concentração, distonia, vasodilatação, parestesia, impotência, tremor de extremidades, hiperestesia, vertigem, estupor, bradicinesia, apatia, ataque do pânico, diminuição da libido, hipersonia, discinesia, reação maníaco depressiva, ataxia, alucinação visual, acidente cerebrovascular, hipocinesia, despersonalização, perda da memória, delírio, disartria, discinesia tardia, amnésia, hiperatividade, aumento da libido, mioclonia, pernas irrequietas, neuropatia, disforia, hiperscinesia, isquemia cerebral, aumento dos reflexos, acinesia, diminuição da consciência, hiperestesia, pensamento vagaroso; Raras- embotamento afetivo, euforia, incoordenação, crise oculógira, pensamento obsessivo, hipotonia, síndrome buco-glossal, diminuição dos reflexos, desrealização, hemorragia intracranial.*

Informação Confidencial De Propriedade Da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A. - Uso E Reprodução Proibidos.

Sistema Respiratório: *Freqüentes- sinusite, dispnéia, pneumonia, asma; Infreqüentes- epistaxe, soluço, laringite, pneumonia aspirativa; Raras- edema pulmonar, aumento do septo, embolismo pulmonar, hipóxia, falência respiratória, apnéia, ressecamento das vias aéreas nasais, hemoptise.*

Pele e anexos: *Freqüente- úlcera na pele, transpiração, pele seca; Infreqüentes- prurido, erupção vesículo-bolhosa, acne, eczema, descoloração de pele, alopecia, seborréia, psoríase; Raras- erupção maculo-papular, dermatite exfoliativa, urticária.*

Orgãos dos sentidos: *Freqüente- conjuntivite; Infreqüentes- dor de ouvido, olho seco, dor nos olhos, tinnitus, catarata, otite média, alteração no paladar, blefarite, hemorragia ocular, surdez; Raras- diplopia, piscar freqüente, ptose, otite externa, ambliopia, fotofobia.*

Sistema urogenital: *Freqüente- incontinência urinária; Infreqüentes- alterações da freqüência urinária, retenção urinária, leucorréia, cistite, hematúria, disúria, amenorréia, hemorragia vaginal, ejaculação anormal, falência renal, monilíase vaginal, urgência urinária, ginecomastia, cálculo renal, albuminúria, dor na mama, queimação urinária; Raras- noctúria, poliúria, menorragia, anorgasmia, glicosúria, cervicite, hemorragia uterina, lactação feminina, urolitíase, priapismo.*

Outros eventos observados durante a avaliação pós-marketing de aripiprazol

Relatos voluntários de eventos adversos em pacientes utilizando aripiprazol recebidos desde a introdução no comércio estão listados a seguir:

Sistema Cardiovascular

Muito raro (menor ou igual a 1%): síncope

Sistema Digestivo

Muito raro (menor ou igual a 1%): aumento de ALT, aumento de AST, aumento de gama GT, pancreatite.

Geral

Muito raro (menor ou igual a 1%): transtornos da regulação da temperatura (ex. hipotermia e pirexia).

Sistema Imune

Muito raro (menor ou igual a 1%): reação alérgica (ex.: reação anafilática, angioedema, laringoespasma, prurido ou urticária).

Sistema metabólico

Muito raro (menor ou igual a 1%): hiperglicemia, diabetes mellitus.

Sistema Músculo-Esquelético

Muito raro (menor ou igual a 1%): aumento da creatino fosfoquinase, rabdomiólise.

Sistema Urogenital

Muito raro (menor ou igual a 1%): priapismo.

Informação Confidencial De Propriedade Da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A. - Uso E Reprodução Proibidos.

ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO, E, EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA QUANDO CORRETAMENTE ADMINISTRADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.

SUPERDOSE

Em estudos clínicos, a superdose aguda intencional ou acidental foi identificada em pacientes que utilizaram doses até 1080 mg com nenhuma fatalidade. Os sinais e sintomas observados com a superdose de aripiprazol incluíram náuseas, vômito, astenia, diarreia e sonolência. Dentre os pacientes que foram avaliados em ambiente hospitalar, não houve relatos de alterações em sinais vitais, avaliações laboratoriais, ou ECG. Durante a experiência pós-comercialização, os sinais e sintomas potencialmente importantes observados em pacientes adultos que tiveram uma superdose de aripiprazol em doses até 1260 mg, incluíram aumento da pressão sanguínea, sonolência, taquicardia e vômitos. Adicionalmente, relatos de superdose acidental com aripiprazol (doses até 195 mg) em crianças foram recebidos. Os sinais e sintomas potencialmente sérios incluíram sintomas extrapiramidais e perda transitória de consciência com recuperação.

Tratamento da superdose

Não há informações específicas disponíveis sobre o tratamento da superdose de aripiprazol. Em caso de superdose, deve ser realizado um eletrocardiograma e se houver prolongamento do intervalo QTc, deve ser realizada monitorização cardíaca. Caso contrário, o controle da superdose pode se concentrar na terapia de suporte, manutenção adequada das vias aéreas, oxigenação e ventilação, e tratamento sintomático. O paciente deve ficar sob supervisão médica e monitorização até recuperação.

Carvão ativado: no caso de superdose de ABILIFY, uma administração precoce de carvão ativado pode ser útil em parte para prevenir a absorção de aripiprazol. A administração de 50 g de carvão ativado, uma hora após uma dose única de 15 mg por via oral de aripiprazol diminuiu a AUC e C_{máx} de aripiprazol 51% e 41%, respectivamente.

Hemodiálise: embora não haja informações do efeito da hemodiálise no tratamento de superdose com aripiprazol, é improvável que a hemodiálise seja útil no tratamento de superdose, considerando que o aripiprazol está altamente ligado a proteínas plasmáticas.

ARMAZENAGEM

ABILIFY deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

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

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 P450 2D6, and the effect of coadministered

- quinidine on aripiprazole pharmacokinetics (Study No. 31-98-207). Otsuka Maryland Research Institute, June 1, 2001. BMS document control number 920011708. Table 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, June 5, 2001. BMS document control number 920011707. Tables 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. August 9, 2002. BMS document control number 930002163. Table 11.2.1, page 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. August 9, 2002. BMS document control number 930002163. Table 11.2.1, page 62 and Table 11.2.2 page 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 pages 330-336, 1997.
 6. Sanchez R et al, A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Aripiprazole in the Maintenance Treatment of Patients with Bipolar Disorder. (Study No. CN138010). Bristol Myers Squibb Company, December 17, 2003. BMS Document Control No. 930005481.

*****nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.**

*****VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA**

Reg. MS – 1.0180.0279

Farm. Bioq. Resp.: Dra. Tathiane Aoque de Souza
CRF-SP nº 26.655

Importado por, Distribuído por:
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.
Rua Carlos Gomes, 924 - Santo Amaro - São Paulo - SP
CNPJ 56998982/0001-07 - Indústria Brasileira

Fabricado por: Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
Itano – Tokushima – Japão
ou por: Bristol-Myers Squibb Manufacturing Company
Mayaguez – Porto Rico

*Informação Confidencial De Propriedade Da Bristol-Myers
Squibb Farmacêutica S.A. - Uso E Reprodução Proibidos.*

Embalado por:
Bristol-Myers Squibb Australia Pty. Ltd.
Victoria - Austrália

Produto Sob Licença de Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

