

**ARISTAB**

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

comprimidos

10 mg/ 15 mg/ 20 mg/ 30mg

## BULA PARA PACIENTE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

### I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**ARISTAB**  
aripirazol

#### APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 10 mg: embalagens com 10 e 30 comprimidos.

Comprimidos de 15 mg: embalagens com 10 e 30 comprimidos.

Comprimidos de 20 mg: embalagem com 30 comprimidos.

Comprimidos de 30 mg: embalagem com 30 comprimidos.

#### USO ORAL

#### USO ADULTO

#### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Aristab 10 mg contém:

aripirazol ..... 10 mg.

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

Cada comprimido de Aristab 15 mg contém:

aripirazol ..... 15 mg.

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

Cada comprimido de Aristab 20 mg contém:

aripirazol ..... 20 mg.

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, amido, hiprolose e estearato de magnésio.

Cada comprimido de Aristab 30 mg contém:

aripirazol ..... 30 mg.

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

### II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

#### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

##### Esquizofrenia

Aristab é indicado para o tratamento de esquizofrenia.

##### Transtorno Bipolar - Monoterapia

Aristab é indicado para o tratamento agudo e de manutenção de episódios de mania e mistos associados ao transtorno bipolar do tipo I.

#### **- Terapia Adjuntiva**

Aristab é indicado como terapia adjuntiva ao lítio ou valproato para o tratamento agudo de episódios de mania ou mistos associados ao transtorno bipolar do tipo I.

## **2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

O mecanismo de ação do aripiprazol, como ocorre com outras drogas eficazes no tratamento de esquizofrenia e transtorno bipolar, é desconhecido. No entanto, foi proposto que a eficácia do aripiprazol é mediada por efeitos em receptores no sistema nervoso central.

A atividade de Aristab é principalmente devida à droga inalterada, aripiprazol, e em menor medida ao seu metabólito principal, dehidro-aripiprazol.

## **3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Você não deve usar Aristab se for hipersensível ao aripiprazol (substância ativa de Aristab) ou qualquer um dos seus excipientes. As reações podem variar de prurido/urticária à anafilaxia.

## **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

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

#### **- Aumento da mortalidade em pacientes idosos com psicose associada à demência**

Os pacientes idosos com psicose associada à demência tratados com drogas antipsicóticas correm maior risco de morte. Apesar das causas das mortes serem variadas, a maioria dos óbitos pareceu ser de natureza cardiovascular (como insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecciosa (como pneumonia).

#### **- Eventos adversos cardiovasculares, incluindo AVC**

Nos estudos clínicos, houve uma incidência elevada de eventos adversos cardiovasculares (como AVC, ataque isquêmico transitório), incluindo fatalidades (idade média: 84 anos; faixa: 78-88 anos).

#### **- Experiência de segurança em pacientes idosos com psicose associada ao Mal de Alzheimer**

Nos estudos, pacientes com idade média de 82,4 anos (faixa: 56-99 anos), os eventos adversos emergentes do tratamento que foram letargia, sonolência (incluindo sedação) e incontinência (principalmente incontinência urinária), salivação excessiva e tontura.

A segurança e a eficácia de aripiprazol no tratamento de pacientes com psicose associada à demência não foram estabelecidas. O médico deverá ter cautela caso decida tratar estes pacientes, especialmente quanto à ocorrência de dificuldade em engolir ou sonolência excessiva, o que poderia levar a ferimentos ou aspiração acidental.

### **Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM)**

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

Se você precisar de tratamento com uma droga antipsicótica após se recuperar da SNM, seu médico deverá considerar com cautela a reintrodução de terapia. Você deverá ser monitorado cuidadosamente, já que recidivas de SNM têm sido relatadas.

## **Discinesia Tardia**

A síndrome de movimentos potencialmente involuntários e irreversíveis pode ser desenvolvida por pacientes tratados com drogas antipsicóticas. Apesar de aparentemente haver maior prevalência dessa síndrome entre idosos, especialmente mulheres idosas, é impossível confiar em estimativas de prevalência para prever, na introdução do tratamento antipsicótico, quais pacientes tem maior chance de desenvolver a síndrome.

Seu médico deve prescrever Aristab de forma que seja mais provável minimizar a ocorrência de discinesia tardia.

Se aparecerem sinais e sintomas de discinesia tardia, seu médico deverá considerar a descontinuação de Aristab. No entanto, alguns pacientes talvez precisem do tratamento com Aristab, independentemente da presença da síndrome.

## **Hiperglicemia (aumento de glicose no sangue) e Diabetes Mellitus**

Foi relatada hiperglicemia, em alguns casos extrema e associada à cetoacidose ou coma hiperosmolar ou morte, em pacientes tratados com antipsicóticos atípicos. Houve poucos relatos de hiperglicemia em pacientes tratados com aripiprazol. A relação entre o uso de antipsicóticos atípicos e eventos adversos relacionados à hiperglicemia não é totalmente compreendida.

Estimativas precisas de risco para eventos adversos relacionados à hiperglicemia em pacientes tratados com antipsicóticos atípicos não estão disponíveis.

Pacientes com diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus que começaram a receber antipsicóticos atípicos devem ser monitorados regularmente quanto à piora do controle glicêmico.

Pacientes com fatores de risco para diabetes mellitus (como obesidade, histórico familiar de diabetes) que estejam dando início ao tratamento com antipsicóticos atípicos devem se submeter a testes de glicose sérica em jejum no início do tratamento e periodicamente durante o tratamento.

Todos os pacientes tratados com antipsicóticos atípicos devem ser monitorados quanto a sintomas de hiperglicemia, incluindo polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza. Pacientes que desenvolverem sintomas de hiperglicemia durante o tratamento com antipsicóticos atípicos devem se submeter a testes de glicose sérica em jejum.

## **Hipotensão Ortostática**

A incidência de eventos relacionados à hipotensão ortostática nos estudos incluiu hipotensão ortostática, tontura postural e síncope (desmaio).

O aripiprazol deve ser usado com cautela em pacientes com doença cardiovascular conhecida (histórico de infarto do miocárdio ou doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca ou anormalidades da condução), doença cerebrovascular ou condições que poderiam predispor os pacientes à hipotensão (desidratação, hipovolemia e tratamento com medicamentos antihipertensivos).

## **Leucopenia, Neutropenia e Agranulocitose**

Nos estudos, e também após comercialização, têm sido relatados eventos de leucopenia/neutropenia (diminuição das células brancas no sangue) relacionados temporariamente a agentes antipsicóticos, incluindo aripiprazol. Também foi relatada agranulocitose.

Fatores de risco possíveis incluem contagem de leucócitos preexistente baixa e histórico de leucopenia/neutropenia induzidas pela droga. Seu médico deve monitorar seu hemograma completo (CBC) frequentemente durante os primeiros meses de terapia e se houver queda clinicamente significativa de células brancas, poderá interromper a terapia. Pacientes com neutropenia devem ser monitorados quanto à febre ou outros sinais ou sintomas de infecção e tratados imediatamente, se tais sintomas ou sinais ocorrerem. Pacientes com neutropenia grave devem descontinuar Aristab.

## **Convulsões**

Como ocorre com outras drogas antipsicóticas, o aripiprazol deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de convulsões.

## **Potencial para comprometimento cognitivo ou motor**

Aristab, como outros antipsicóticos, pode comprometer potencialmente as habilidades de julgamento, pensamento ou motoras. Sonolência foi relatada nos estudos.

Não utilize máquinas perigosas, incluindo automóveis, até que você tenha certeza razoável de que a terapia com Aristab não o prejudica.

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

## **Regulação da temperatura corporal**

Recomenda-se atenção adequada na prescrição de aripiprazol para pacientes que passarão por situações que possam contribuir para uma elevação na temperatura corporal central como exercício extenuante, exposição a calor extremo, administração concomitante de medicamento com atividade anticolinérgica, ou sujeição à desidratação.

## **Suicídio**

Uma supervisão cuidadosa de pacientes de alto risco deve ser realizada durante a terapia. Deve-se prescrever Aristab na menor quantidade consistente com o controle eficaz do paciente de modo a reduzir o risco de superdosagem.

## **Disfagia**

A falta de motilidade do esôfago e aspiração tem sido associadas ao uso de drogas antipsicóticas, incluindo Aristab. O aripiprazol e outras drogas psicóticas devem ser utilizados com cuidado em pacientes com risco de pneumonia por aspiração.

## **Uso em pacientes com enfermidade concomitantes**

A experiência clínica com aripiprazol em pacientes com certas enfermidades sistêmicas concomitantes é limitada. O aripiprazol não foi avaliado ou utilizado em uma extensão considerável em pacientes com histórico recente de infarto do miocárdio ou doença cardíaca instável.

## **Abuso e dependência**

Aripiprazol não foi estudado sistematicamente em humanos com relação ao seu potencial de abuso, tolerância ou dependência física. Em estudos de dependência física em macacos, sintomas de abstinência foram observados mediante a interrupção abrupta da administração.

## **Uso em populações específicas**

### **- Gravidez**

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. É desconhecido se aripiprazol pode causar danos ao feto quando administrado a uma mulher grávida ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. Se a mãe de um recém nascido utilizou medicamentos antipsicóticos durante o terceiro trimestre de gravidez, ele apresenta o risco para sintomas extrapiramidais e/ou de abstinência após o parto. Pacientes devem informar ao médico se engravidarem ou se pretendem engravidar durante o tratamento com aripiprazol. Aristab deve ser utilizado durante a gravidez apenas se os benefícios potenciais esperados compensarem o possível risco ao feto.

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

#### **- Trabalho de parto**

O efeito de aripiprazol no trabalho de parto em humanos é desconhecido.

#### **- Uso por lactantes**

Aripiprazol é excretado no leite materno humano. As pacientes devem ser avisadas para não amamentarem caso estejam em tratamento com aripiprazol.

#### **- Uso pediátrico**

Não há indicação aprovada para o uso de Aristab em pacientes pediátricos.

#### **- Uso geriátrico**

Não há recomendação de ajuste de dose para pacientes idosos.

#### **Interações Medicamentosas**

Em virtude dos efeitos principais de aripiprazol sobre o sistema nervoso central, deve-se ter cautela quando Aristab for administrado em combinação com álcool ou outras drogas com ação central.

Aripiprazol possui o potencial de intensificar os efeitos de certos agentes anti-hipertensivos.

#### **- Potencial de outras drogas afetarem Aristab**

As enzimas CYP3A4 e CYP2D6 são as moléculas do fígado responsáveis pelo metabolismo de aripiprazol. Os agentes indutores (que aumentam a atividade) de CYP3A4 (como carbamazepina) podem causar uma elevação no *clearance* (retirada do sangue) de aripiprazol e redução no sangue. Inibidores (diminuem a atividade) de CYP3A4 (como cetoconazol) ou CYP2D6 (como quinidina, fluoxetina ou paroxetina) podem inibir a eliminação de aripiprazol e causar elevação no sangue. Seu médico poderá alterar a dose de Aristab quando houver coadministração com estes medicamentos.

#### **- Potencial de Aristab afetar outras drogas**

Não foram observados efeitos de aripiprazol sobre a farmacocinética de lítio ou valproato.

#### **- Álcool**

Como ocorre com a maior parte dos medicamentos psicoativos, os pacientes devem ser alertados para evitar ingerir álcool durante o tratamento com Aristab.

#### **- Drogas sem interações clinicamente importantes com Aristab**

Famotidina: não é necessário ajuste na dosagem de aripiprazol quando administrado concomitantemente a famotidina.

Valproato, lítio, varfarina, omeprazol, lamotrigina e dextrometorfano: não é necessário ajuste na dosagem quando administrados concomitantemente ao aripiprazol.

#### **- Anormalidades em testes laboratoriais**

Nos estudos, não houve diferenças medicamente importantes entre os grupos de aripiprazol e placebo nas proporções de pacientes apresentando alterações potencial e clinicamente significativas nos parâmetros de rotina de bioquímica sérica, hematologia ou análise de urina. De maneira semelhante, não foram observadas diferenças entre aripiprazol e placebo na incidência de descontinuações em razão de alterações na bioquímica sérica, hematologia ou análise de urina em pacientes adultos. Não foram observadas diferenças medicamente importantes entre os pacientes recebendo aripiprazol e aqueles recebendo placebo na alteração média a partir da linha basal nos valores de prolactina, glicose em jejum, triglicérides, HDL, LDL ou colesterol total.

## **- Alterações no ECG**

Nos estudos não houve alterações potencialmente importantes nos parâmetros do ECG. Aripiprazol foi associado a uma elevação mediana na frequência cardíaca de duas batidas por minuto, em comparação à ausência de elevação entre pacientes recebendo placebo.

## **- Interação com nicotina**

A avaliação farmacocinética (metabolismo) na população que recebeu aripiprazol não revelou diferenças significativas entre fumantes e não fumantes.

## **- Interação com alimentos**

Aristab pode ser administrado com ou sem alimentos.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

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

## **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

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

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

### **Características físicas e organolépticas**

**10 mg:** comprimido rosa, redondo, biconvexo, com vinco em uma das faces e liso na outra face.

**15 mg:** comprimido amarelo, redondo, biconvexo, com vinco em uma das faces e liso na outra face.

**20 mg:** comprimido branco, redondo, biconvexo, liso em ambas as faces.

**30 mg:** comprimido vermelho, redondo, biconvexo, liso em ambas as faces.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

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

## **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

### **Esquizofrenia**

A dose de início e a dose-alvo recomendadas para Aristab é de 10 mg/dia ou 15 mg/dia uma vez ao dia, independente das refeições. Em geral, os aumentos na dosagem não devem ser feitos antes de duas semanas, o tempo necessário para se atingir o estado de equilíbrio.

**Tratamento de Manutenção:** Seu médico deverá reavaliá-lo periodicamente, para determinar a necessidade de continuar com o tratamento de manutenção.

### **- Troca de outros antipsicóticos**

A descontinuação imediata do tratamento antipsicótico anterior pode ser aceitável para alguns pacientes com esquizofrenia, a descontinuação mais gradual pode ser mais

adequada para os demais pacientes. Em todos os casos, o período de sobreposição da administração dos antipsicóticos deve ser minimizado.

### **Transtorno Bipolar**

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

**Tratamento de Manutenção:** Seu médico deverá reavaliá-lo periodicamente para determinar a necessidade de continuar com o tratamento de manutenção.

### **Ajuste da Dosagem**

Ajustes da dosagem em adultos não são habitualmente indicados de acordo com a idade, sexo, raça ou estado da insuficiência renal ou hepática.

Seu médico poderá ajustar a dose de Aristab se você estiver utilizando concomitantemente outros medicamentos que alterem a concentração de Aristab no seu organismo.

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

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

## **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Se você esqueceu de tomar Aristab, você deve tomá-lo assim que lembrar, mas não tome duas doses no mesmo dia.

**Em caso de dúvidas, procure orientação de seu médico.**

## **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

As reações adversas mais comuns em pacientes adultos em estudos clínicos ( $\geq 10\%$ ) foram náusea, vômito, constipação, cefaleia, vertigem, acatisia, ansiedade, insônia e inquietação.

Os eventos adversos durante a exposição foram obtidos por meio da coleta voluntária de eventos adversos, bem como resultados de exames físicos, sinais vitais, pesos, análises laboratoriais e ECG.

As frequências declaradas das reações adversas representam a proporção de indivíduos que apresentaram no mínimo uma vez o evento adverso emergente do tratamento do tipo listado. Um evento foi considerado emergente do tratamento se ocorreu pela primeira vez ou piorou enquanto o paciente recebia a terapia após a avaliação da linha basal. Não se procurou utilizar as avaliações de causalidade segundo o investigador, ou seja, todos os eventos que atendiam aos critérios, independentemente da causalidade segundo o investigador, foram incluídos.

As reações adversas são relatadas ao longo desta seção. São eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de Aristab (reações medicamentosas adversas), com base na avaliação abrangente das informações disponíveis sobre o evento adverso. Uma associação causal com Aristab geralmente não pode ser estabelecida com segurança em casos individuais.



Os valores nas tabelas e tabulações não podem ser utilizados para prever a incidência de efeitos colaterais no decorrer da prática médica normal, em que características do paciente e outros fatores diferem daqueles que prevaleceram em estudos clínicos. De forma semelhante, as frequências mencionadas não podem ser comparadas aos valores obtidos a partir de outras investigações clínicas envolvendo outros tratamentos, utilizações e investigadores. No entanto, os valores mencionados de fato fornecem ao médico responsável pela prescrição algum fundamento para a estimativa da contribuição relativa de fatores medicamentosos e não medicamentosos à incidência de reações adversas na população estudada.

## **Experiência de estudos clínicos**

### **Esquizofrenia**

#### **- Reações adversas comumente observadas**

A única reação adversa mais frequentemente observada associada ao uso de aripiprazol em pacientes com esquizofrenia foi acatisia (inquietação interna).

### **Mania Bipolar**

#### **- Monoterapia**

#### **- Reações adversas comumente observadas**

As reações adversas mais frequentemente observadas associadas ao uso de aripiprazol em pacientes com mania bipolar foram: acatisia, sedação, inquietação, tremores e distúrbio extrapiramidal.

#### **- Reações adversas menos comuns**

Reações adversas menos comuns que ocorreram durante a terapia aguda (até seis semanas em esquizofrenia e até três semanas em mania bipolar) foram:

**Distúrbios oculares:** visão embaçada.

**Distúrbios gastrintestinais:** náusea, constipação, vômito, dispepsia, boca seca, dor de dente, desconforto abdominal e desconforto estomacal.

**Distúrbios gerais:** fadiga e dor.

**Distúrbio musculoesquelético e do tecido conjuntivo:** rigidez musculoesquelética, dor nas extremidades, mialgia e espasmos musculares.

**Distúrbios do sistema nervoso:** cefaléia, vertigem, acatisia, sedação, distúrbio extrapiramidal, tremores e sonolência.

**Transtornos psiquiátricos:** agitação, insônia, ansiedade e inquietação.

**Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:** dor faringolaríngea e tosse.

Um exame dos subgrupos de população não revelou nenhuma evidência clara de incidência diferencial de reação adversa com relação à idade, sexo ou raça.

#### **- Terapia adjuntiva com mania bipolar**

As reações medicamentosas adversas mais comuns associadas à descontinuação em pacientes tratados com aripiprazol em terapia adjuntiva, em comparação a pacientes tratados com placebo em terapia adjuntiva, foram acatisia e tremores.

#### **- Reações adversas comumente observadas**

As reações adversas mais frequentemente observadas associadas ao aripiprazol em terapia

adjuntiva e lítio ou valproato em pacientes com mania bipolar foram: acatisia, insônia e distúrbio extrapiramidal.

#### - Reações adversas menos comuns

As Reações adversas que ocorreram durante a terapia aguda (até seis semanas), incluindo apenas aquelas reações que ocorreram em, no mínimo, 2% dos pacientes tratados com aripiprazol em terapia adjuntiva e lítio ou valproato foram:

**Distúrbios gastrintestinais:** náusea, vômito, hipersecreção salivar e boca seca.

**Infecções e infestações:** nasofaringite

**Investigações:** aumento de peso.

**Distúrbios do sistema nervoso:** acatisia, tremores, distúrbio extrapiramidal, vertigem e sedação.

**Transtornos psiquiátricos:** insônia, ansiedade e inquietação.

#### Reações adversas relacionadas à dose

##### - Esquizofrenia

A única reação adversa possivelmente relacionada à dose, e mais notável apenas com 30 mg, foi sonolência [incluindo sedação].

##### - Sintomas extrapiramidais

###### Esquizofrenia

Em estudos de esquizofrenia em adultos foram relatados eventos relacionados à síndrome extrapiramidal e eventos relacionados à acatisia para pacientes tratados com aripiprazol.

###### Mania Bipolar

Em estudos de mania bipolar em adultos foram relatados eventos relacionados à síndrome extrapiramidal e eventos relacionados à acatisia para pacientes tratados com aripiprazol, tanto na monoterapia quanto na terapia adjuntiva.

##### - Distonia

Sintomas de distonia, contrações anormais prolongadas de conjuntos de músculos, podem ocorrer em indivíduos susceptíveis durante os primeiros dias de tratamento. Os sintomas da distonia incluem: espasmos nos músculos do pescoço, algumas vezes progredindo para compressão da garganta, dificuldade em engolir, dificuldade em respirar e/ou protrusão da língua. Embora estes sintomas possam ocorrer em doses baixas, eles ocorrem mais frequentemente e com maior gravidade sob concentrações maiores e doses mais altas de drogas antipsicóticas de primeira geração. Um risco elevado de distonia aguda é observado em grupos de homens e indivíduos mais jovens.

##### - Ganho de Peso

Em estudos de quatro a seis semanas em adultos com esquizofrenia, houve uma leve diferença no ganho de peso médio entre pacientes recebendo aripiprazol e placebo (+0,7 kg versus -0,05 kg, respectivamente) e também foi observada diferença na proporção de pacientes que atendiam ao critério de ganho de peso  $\geq 7\%$  do peso corporal [aripiprazol (8%) comparado a placebo (3%)].

Em estudos de três semanas de monoterapia de aripiprazol em adultos com mania, o ganho de peso médio para pacientes recebendo aripiprazol e placebo foi de 0,1 kg versus 0,0 kg, respectivamente. A proporção de pacientes que atenderam ao critério de ganho de peso  $\geq 7\%$  do peso corporal foi de 2% com aripiprazol em comparação a 3% com placebo. No estudo de seis semanas em Mania com aripiprazol como terapia adjuntiva com lítio ou valproato, o ganho de peso médio para os pacientes recebendo aripiprazol e placebo foi de 0,6 kg versus 0,2 kg, respectivamente. A proporção de pacientes que atenderam ao critério de ganho de peso  $\geq 7\%$  do peso corporal foi de 3% com aripiprazol em comparação a 4% com placebo em terapia adjuntiva.

## Achados adicionais observados em estudos clínicos

### - Reações adversas em estudo de longo prazo

As reações adversas relatadas em um estudo de 26 semanas, comparando aripiprazol e placebo em pacientes com esquizofrenia, foram em geral consistentes com aquelas relatadas em outros estudos de curto prazo e controlados por placebo, exceto por uma incidência maior de tremores.

Neste estudo, a maioria dos casos de tremores teve intensidade leve, ocorreu no início da terapia e apresentou duração limitada. Em casos raros, os tremores levaram à descontinuação (<1%) de aripiprazol. Ademais, em um estudo de longo prazo (52 semanas), ocorreu tremores em 5% dos indivíduos (40/859) para aripiprazol. Um perfil semelhante foi observado em um estudo de longo prazo com transtorno bipolar.

### - Outras reações adversas observadas durante a avaliação pré-comercialização de aripiprazol

Abaixo pode ser encontrada uma relação das reações adversas relatadas por pacientes tratados com aripiprazol durante qualquer fase de um estudo no banco de dados de 13.543 pacientes adultos. Todos os eventos avaliados como possíveis reações adversas foram incluídos, exceto pelos eventos mais frequentes. Além disso, reações adversas médica ou clinicamente significativas, em especial aquelas provavelmente mais úteis para o médico responsável pela prescrição, ou que apresentam plausibilidade farmacológica, também foram incluídas. Eventos já listados em outras partes da bula foram excluídos. Apesar de as reações relatadas terem ocorrido durante o tratamento com aripiprazol, elas não foram necessariamente causadas pelo medicamento.

Os eventos são, ainda, categorizados pela classe de sistemas de órgãos e listados em frequência decrescente de acordo com as definições abaixo:

**Comum (frequente):** ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento (apenas aqueles ainda não listados nos resultados tabelados de estudos controlados por placebo aparecem nessa relação);

**Incomum (infrequente):** ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento;

**Raro:** ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento.

**Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo:** Incomuns – leucopenia (diminuição de um tipo de células brancas do sangue), neutropenia (diminuição de um tipo de células brancas do sangue), trombocitopenia (diminuição das plaquetas no sangue).

**Distúrbios cardíacos:** Incomuns – bradicardia (frequência cardíaca baixa), palpitações, insuficiência cardiopulmonar, infarto do miocárdio, parada cardiorrespiratória, bloqueio atrioventricular, extrassístoles, taquicardia sinusal, fibrilação atrial, angina pectoris, isquemia miocárdica; Raros – *flutter* atrial, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular.

**Distúrbios oculares:** Incomuns – fotofobia (sensibilidade excessiva à luz), diplopia (visão dupla), edema na pálpebra, fotopsia (visão de traços luminosos não existentes).

**Distúrbios gastrintestinais:** Incomuns – diarreia, doença do refluxo gastroesofágico, língua inchada, esofagite; Raro – pancreatite.

**Distúrbios gerais e condições no local de administração:** Comuns – astenia (fraqueza), edema periférico, dor no peito, pirexia (febre), irritabilidade; Incomuns – edema facial, angioedema, sede; Raro – hipotermia (temperatura corpórea abaixo do normal).

**Distúrbios hepatobiliares:** Raros – hepatite, icterícia (coloração amarelada de pele e mucosas).

**Distúrbios do sistema imunológico:** Incomum – hipersensibilidade.

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

**Investigações:** Comuns - redução do peso, creatinofosfoquinase elevada; Incomuns – enzima hepática elevada, glicose sérica elevada, prolactina sérica elevada, ureia sérica elevada, prolongamento do QT no eletrocardiograma, creatinina sérica elevada, bilirrubina sérica elevada; Raros – lactato desidrogenase sérico elevado, hemoglobina glicosilada elevada, gama glutamil transferase elevada.

**Distúrbios metabólicos e nutricionais:** Comum – apetite reduzido; Incomuns – hiperlipidemia, anorexia (disfunção alimentar), diabetes mellitus (incluindo insulina sérica elevada, tolerância a carboidratos reduzida, diabetes mellitus não dependente de insulina, tolerância à glicose prejudicada, glicosúria, glicose na urina, glicose presente na urina, hiperglicemia (aumento da glicose no sangue), hipocalemia (diminuição do potássio no sangue), hiponatremia (diminuição do sódio no sangue, hipoglicemia (diminuição da glicose no sangue), polidipsia (sede excessiva); Raro – cetoacidose diabética (acúmulo de certos ácidos no organismo).

**Distúrbio musculoesquelético e do tecido conjuntivo:** Incomuns – rigidez muscular, fraqueza muscular, compressão muscular, mobilidade reduzida; Raro – rabdomiólise (destruição muscular).

**Distúrbios do sistema nervoso:** Comuns – coordenação anormal, discinesia (dificuldade nos movimentos voluntários); Incomuns – distúrbio na fala, parkinsonismo, comprometimento da memória, rigidez de roda dentada, acidente vascular cerebral, hipocinesia (lentificação de movimentos involuntários), discinesia tardia (movimentos repetitivos involuntários), hipotonia (diminuição do tônus muscular), mioclonia (contração muscular brusca, involuntária e de brevíssima duração), hipertonia (aumento anormal do tônus muscular), acinesia (perda completa dos movimentos involuntários), bradicinesia (movimentos lentos ou retardados); Raros – convulsão de grande mal, coreoatetose (associação de movimentos involuntários).

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

**Distúrbios renais e urinários:** Incomuns – retenção urinária, poliúria (aumento do volume de urina), noctúria (eliminação excessiva de urina durante a noite).

**Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas:** Incomuns – menstruação irregular, disfunção erétil, amenorreia (ausência de menstruação), dor nas mamas; Raros – ginecomastia (crescimento das mamas nos homens), priapismo (ereção persistente).

**Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:** Comuns – congestão nasal, dispneia (falta de ar), pneumonia por aspiração.

**Distúrbios cutâneos e subcutâneos:** Comuns – *rash* (incluindo *rash* eritematoso, esfoliativo, generalizado, macular, maculopapular, papular; dermatite acneiforme, alérgica, de contato, esfoliativa, seborréica, neurodermatite e erupção medicamentosa), hiperidrose (transpiração anormalmente aumentada); Incomuns – prurido, reação fotossensível, alopecia (queda dos cabelos), urticária.

**Distúrbios vasculares:** Comum – hipertensão (aumento da pressão arterial); Incomum – hipotensão (pressão arterial baixa).

### **Experiência pós-comercialização**

As reações adversas abaixo foram identificadas durante o uso após a aprovação de aripiprazol. Em razão de essas reações serem relatadas voluntariamente por uma população de tamanho indeterminado, nem sempre é possível estabelecer uma relação causal com a exposição à droga: ocorrências raras de reação alérgica (reação anafilática, angioedema, laringoespasma, prurido/urticária ou espasmo orofaríngeo), oscilação da glicose sérica e comportamentos compulsivos (relacionados à jogos, alimentação, compras e sexo). Estes comportamentos são raros e cessaram com a redução da dose ou interrupção do tratamento com o medicamento.

Pacientes e cuidadores devem comunicar o médico prescritor ao identificar comportamento compulsivo em pacientes em tratamento com aripiprazol. O medicamento não deve ser descontinuado sem a ciência do médico.

**Informe ao seu médico ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

### **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?**

As reações adversas comuns (relatadas em, no mínimo, 5% de todos os casos de superdosagem) relatadas na superdosagem de aripiprazol (isolado ou combinado a outras substâncias) incluem vômito, sonolência e tremores. Outros sinais e sintomas incluem acidose, agressividade, aspartato aminotransferase elevado, fibrilação atrial, bradicardia, coma, estado de confusão, convulsão, creatinofosfoquinase sérica elevada, nível de consciência deprimido, hipertensão, hipocalemia, hipotensão, letargia, perda de consciência, prolongamento do complexo QRS, prolongamento do QT, pneumonia por aspiração, parada respiratória, condição epiléptica e taquicardia.

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

**Carvão vegetal:** a administração precoce de carvão vegetal pode ser útil para evitar parcialmente a absorção de aripiprazol.

**Hemodiálise:** é improvável que a hemodiálise seja útil na resolução da superdosagem, já que aripiprazol tem grande afinidade com as proteínas séricas.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### **III - DIZERES LEGAIS**

MS - 1.0573.0425

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**

Via Dutra, km 222,2

Guarulhos - SP

CNPJ 60.659.463/0001-91

Indústria Brasileira

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

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 12/08/2016**



**0800 701 6900**  
**cac@ache.com.br**   
**8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)**



## Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/03/2014	0174254/14-0	SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	-	-	-	-	Versão Inicial (Bulário eletrônico)	VP e VPS	10 mg / 15 mg / 20mg / 30mg
12/08/2016		SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12					8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS III. DIZERES LEGAIS	VP e VPS	10 mg / 15 mg / 20mg / 30mg