

1. NOME DO MEDICAMENTO

Arpixon 5 mg comprimidos
Arpixon 10 mg comprimidos
Arpixon 15 mg comprimidos
Arpixon 20 mg comprimidos
Arpixon 30 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Arpixon 5 mg comprimidos
Arpixon 10 mg comprimidos
Arpixon 15 mg comprimidos
Arpixon 20 mg comprimidos
Arpixon 30 mg comprimidos

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido de 5 mg contém 45.343.07 mg de lactose (mono-hidratada).
Cada comprimido de 10 mg contém 40.3438.32 mg de lactose (mono-hidratada).
Cada comprimido de 15 mg contém 60.5157.48 mg de lactose (mono-hidratada).
Cada comprimido de 20 mg contém 80.68 mg de lactose (como mono-hidratada).
Cada comprimido de 30 mg contém 121.0214.96 mg de lactose (mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Arpixon 5 mg: comprimidos oblongos e biconvexos com “C1” gravado num dos lados, com um diâmetro maior de 8,5 mm \pm 0,3 mm e um diâmetro menor de 5,0 mm \pm 0,3 mm.

Arpixon 10 mg: comprimidos oblongos, biconvexos e ranhurados com “C2” gravado num dos lados, com um diâmetro maior de 8,5 mm \pm 0,3 mm e um diâmetro menor de 5,0 mm \pm 0,3 mm.

Arpixon 15 mg: comprimidos redondos, biconvexos e ranhurados com “C3” gravado num dos lados, com um diâmetro de 7,5 mm \pm 0,3 mm.

Arpixon 20 mg: comprimidos redondos, biconvexos e ranhurados com um diâmetro de 8,5 mm \pm 0,3 mm.

Arpixon 30 mg: comprimidos redondos, biconvexos e ranhurados com “C7” gravado num dos lados, com um diâmetro de 10,0 mm \pm 0,3 mm.

Aripiprazole 10 mg, 20 mg e 30 mg: o comprimido pode ser dividido em doses iguais.

Aripiprazole 15 mg: A ranhura não se destina à divisão do comprimido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Arpixon é indicado para o tratamento da esquizofrenia em adultos.

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

Esquizofrenia: a dose inicial recomendada para o Arpixon é de 10 ou 15 mg/dia com uma dose de manutenção de 15 mg/dia, administrada uma vez por dia e independentemente das refeições.

Arpixon é eficaz no intervalo posológico de 10 a 30 mg/dia. Não foi demonstrado aumento da eficácia com doses superiores à dose diária de 15 mg, apesar de alguns doentes poderem beneficiar de uma dose superior. A dose diária máxima não deverá exceder 30 mg.

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

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

População pediátrica

Arpixon não se destina a ser utilizado em crianças e adolescentes.

Populações especiais

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico para doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Nos doentes com compromisso hepático grave, os dados disponíveis são insuficientes para estabelecer recomendações. As administrações devem ser cuidadosamente controladas nestes doentes. No entanto, a dose diária máxima de 30 mg deve ser utilizada com precaução nos doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico para doentes com compromisso renal.

Doentes idosos

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

Sexo

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

Tabagismo

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

Ajustes posológicos devido a interações

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

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

Modo de administração

Arpixon destina-se à via oral.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Risco de suicídio

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

Afeções cardiovasculares

O aripiprazol deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular conhecida (história de enfarte do miocárdio ou doença cardíaca isquémica, insuficiência cardíaca ou perturbação da condução), doença cerebrovascular, situações que predisõem os doentes para hipotensão (desidratação, hipovolemia e tratamento com medicamentos anti-hipertensores) ou hipertensão, incluindo acelerada ou maligna. Foram notificados casos de tromboembolismo venoso (TEV) com fármacos antipsicóticos. Uma vez que os doentes tratados com antipsicóticos apresentam, frequentemente, fatores de risco adquiridos para o TEV, todos os fatores de risco possíveis para o TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com aripiprazol e devem ser adotadas medidas preventivas.

Prolongamento do intervalo QT

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

Discinesia tardia

Nos ensaios clínicos de duração igual ou inferior a um ano, durante o tratamento com aripiprazol houve notificações pouco frequentes de discinesia emergente com o tratamento. Se surgirem sinais e sintomas de discinesia tardia num doente medicado com aripiprazol, deve ser considerada a redução da dose ou a sua interrupção (ver secção 4.8). Estes sintomas podem-se agravar temporariamente, ou podem mesmo surgir, após a interrupção do tratamento.

Outros sintomas extrapiramidais

Foram observados acatisia e parkinsonismo em ensaios clínicos conduzidos em doentes pediátricos com aripiprazol. Se ocorrerem sintomas e sinais de outros efeitos extrapiramidais em doentes a tomar aripiprazol, deve ser considerada uma redução da dose e efetuada uma

cuidadosa monitorização clínica.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

O SNM é um conjunto de sintomas potencialmente fatal associado aos antipsicóticos. Nos ensaios clínicos foram notificados casos raros de SNM durante o tratamento com aripiprazol. As manifestações clínicas do SNM são hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonómica (pulso ou pressão arterial irregulares, taquicardia, diaforese e arritmia cardíaca). Sinais adicionais podem incluir elevação da creatinafosfoquinase, mioglobínúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. No entanto, foram notificadas elevação da creatinafosfoquinase e rabdomiólise, não necessariamente associadas a SNM.

Se um doente desenvolver sinais e sintomas indicativos de SNM, ou apresentar febre elevada inexplicável sem manifestações clínicas adicionais de SNM, todos os antipsicóticos terão de ser interrompidos, incluindo o aripiprazol.

Convulsões

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

Quedas

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

Doentes idosos com psicose relacionada com demência

Aumento da mortalidade

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

Reações adversas cerebrovasculares

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

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

Hiperglicemia e diabetes mellitus

Em doentes tratados com antipsicóticos atípicos, incluindo aripiprazol, foi notificada hiperglicemia, em alguns casos extrema e associada a cetoacidose ou coma hiperosmolar ou

morte. Os fatores de risco que podem predispor os doentes para complicações graves incluem obesidade e antecedentes familiares de diabetes. Nos ensaios clínicos com aripiprazol não houve diferenças significativas nas taxas de incidência de reações adversas relacionadas com hiperglicemia (incluindo diabetes) nem dos valores laboratoriais de glicemia anómalos, em comparação com o placebo. Não estão disponíveis estimativas precisas do risco de reações adversas relacionadas com hiperglicemia em doentes tratados com aripiprazol e com outros antipsicóticos atípicos que permitam comparações diretas. Os doentes tratados com quaisquer antipsicóticos, incluindo aripiprazol, devem ser observados quanto a sinais e sintomas de hiperglicemia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e os doentes com diabetes mellitus ou com fatores de risco para diabetes mellitus devem ser regularmente monitorizados quanto ao agravamento do controlo da glucose (ver secção 4.8).

Hipersensibilidade

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

Aumento de peso

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

Disfagia

Alterações da motilidade esofágica e aspiração foram associadas à utilização de antipsicóticos, incluindo o aripiprazol. O aripiprazol deve ser utilizado com precaução em doentes com risco de pneumonia por aspiração.

Jogo patológico e outras perturbações do controlo dos impulsos

Enquanto tomam aripiprazol, os doentes podem manifestar um aumento dos impulsos, particularmente para jogo patológico, e incapacidade de controlar estes impulsos. Outros impulsos que foram notificados incluem: impulso sexual aumentado, compras compulsivas, consumo excessivo ou compulsivo da comida, e outros comportamentos impulsivos e compulsivos. É importante que os prescritores perguntem aos doentes ou aos seus cuidadores sobre o desenvolvimento de impulsos novos ou aumentados de jogo patológico, sexuais, compras compulsivas, consumo excessivo ou compulsivo de comida ou outros impulsos enquanto decorre o tratamento com aripiprazol. É importante salientar que os sintomas do controlo dos impulsos podem estar associados à doença subjacente; porém, nalguns casos, foi notificado que os impulsos pararam quando a dose foi reduzida ou a medicação foi descontinuada. As perturbações de controlo dos impulsos podem prejudicar o doente e os outros se não forem reconhecidas. Se um doente desenvolver impulsos enquanto toma aripiprazol, a redução da dose ou a interrupção da medicação devem ser consideradas (ver secção 4.8).

Lactose

Os comprimidos de Arpixon contêm lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de

intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp, ou malabsorção de glicose-galactose, não devem tomar este medicamento.

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

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

Potencial de outros medicamentos para afetar o aripiprazol

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

Quinidina e outros inibidores da CYP2D6

Num ensaio clínico em indivíduos saudáveis, um inibidor forte da CYP2D6 (quinidina) aumentou a AUC do aripiprazol em 107 %, enquanto a C_{max} não foi alterada. A AUC e a C_{max} do deidro-aripiprazol, o metabolito ativo, diminuíram em 32 % e 47 %. Na administração concomitante de aripiprazol e de quinidina, a dose de aripiprazol deve ser reduzida para aproximadamente metade da dose prescrita. Pode-se esperar que outros inibidores fortes da CYP2D6, tais como a fluoxetina e a paroxetina, tenham efeitos similares e, consequentemente, devem ser aplicadas reduções similares das doses.

Cetoconazol e outros inibidores da CYP3A4

Num ensaio clínico em indivíduos saudáveis, um inibidor forte da CYP3A4 (cetoconazol) aumentou a AUC e a C_{max} do aripiprazol em 63 % e 37 %, respetivamente. A AUC e a C_{max} do deidro-aripiprazol aumentaram em 77 % e 43 %, respetivamente. Nos metabolizadores fracos da CYP2D6, a utilização concomitante de inibidores fortes da CYP3A4 pode resultar em concentrações plasmáticas do aripiprazol mais elevadas, em comparação com as dos metabolizadores extensos da CYP2D6. Quando se considerar a administração concomitante de cetoconazol ou de outros inibidores fortes da CYP3A4 com aripiprazol, os potenciais benefícios devem compensar os potenciais riscos para o doente. Na administração concomitante de cetoconazol com aripiprazol, a dose de aripiprazol deve ser reduzida para aproximadamente metade da dose prescrita. Pode-se esperar que outros inibidores fortes da CYP3A4, tais como o itraconazol e os inibidores da protease do VIH tenham efeitos similares e, consequentemente, devem ser aplicadas reduções similares das doses. Após a interrupção do inibidor da CYP2D6 ou CYP3A4, a dose de aripiprazol deve ser aumentada para o valor anterior ao início da terapêutica concomitante. Quando inibidores fracos da CYP3A4 (por ex. diltiazem ou escitalopram) ou da CYP2D6 são utilizados concomitantemente com aripiprazol, podem ser esperados pequenos aumentos nas concentrações plasmáticas de aripiprazol.

Carbamazepina e outros indutores da CYP3A4

Após a administração concomitante de carbamazepina, um indutor forte da CYP3A4, e aripiprazol oral a doentes com esquizofrenia ou perturbação esquizofrénica, as médias geométricas da C_{max} e AUC para o aripiprazol foram 68 % e 73 % inferiores, respetivamente, em comparação com a administração do aripiprazol (30 mg) em monoterapia. Similarmente, para o dehidro-aripiprazol, as médias geométricas de C_{max} e AUC após a coadministração de carbamazepina foram 69 % e 71 % inferiores, respetivamente, às obtidas após o tratamento com o aripiprazol em monoterapia. A dose de aripiprazol deve ser duplicada na administração concomitante de aripiprazol com carbamazepina. A administração concomitante de aripiprazol e de outros indutores da CYP3A4 (tais como rifampicina, rifabutina, fenitoína, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina e Hipericão) tenham efeitos semelhantes e, conseqüentemente, devem ser aplicados aumentos similares das doses. Após a interrupção dos indutores fortes da CYP3A4, a dose de aripiprazol deve ser reduzida para a dose recomendada.

Valproato e lítio

Não houve alterações clinicamente significativas nas concentrações de aripiprazol quando o valproato ou o lítio foram administrados concomitantemente com o aripiprazol, pelo que não é necessário ajuste da dose quando se administra valproato ou lítio com aripiprazol.

Potencial do aripiprazol para afetar outros medicamentos

Em estudos clínicos, doses de 10-30 mg/dia de aripiprazol não tiveram efeito significativo no metabolismo de substratos das CYP2D6 (razão dextrometorfano/3-metoximorfano), CYP2C9 (varfarina), CYP2C19 (omeprazol) e CYP3A4 (dextrometorfano). Adicionalmente, o aripiprazol e o dehidro-aripiprazol não mostraram potencial para alterar *in vitro* o metabolismo mediado pela CYP1A2. Conseqüentemente, não é provável que o aripiprazol cause interações medicamentosas clinicamente importantes mediadas por estas enzimas.

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

Síndrome serotoninérgica

Foram notificados casos de síndrome serotoninérgica em doentes a tomar aripiprazol, e os possíveis sinais e sintomas desta condição podem ocorrer especialmente em casos de uso concomitante com outros fármacos serotoninérgicos, tais como os ISRS/ISRSN, ou com fármacos que se sabe que aumentam as concentrações de aripiprazol (ver secção 4.8).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.8).

Amamentação

O aripiprazol é excretado no leite humano. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com aripiprazol, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Texto atualizado de acordo com a última versão do RCM para o medicamento de referência:

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

Lista tabelar de reações adversas

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

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

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

	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático			Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário			Reação alérgica (por ex. reação anafilática, angioedema incluindo língua inchada, edema da língua, edema facial, prurido ou urticária)
Doenças endócrinas		Hiperprolactinemia	Coma hiperosmolar diabético Cetoacidose diabética

	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diabetes mellitus	Hiperglicemia	Hiponatremia Anorexia Peso diminuído Aumento de peso
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia Ansiedade Irrequietude	Depressão Hipersexualidade	Tentativa de suicídio, ideação suicida e suicídio consumado (ver secção 4.4) Jogo patológico Perturbações do controlo dos impulsos Compulsão alimentar Compras compulsivas Poriomania Agressividade Agitação Nervosismo
Doenças do sistema nervoso	Acatisia Afeção extrapiramidal Tremor Cefaleia Sedação Sonolência Tonturas	Discinesia tardia Distonia	Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) Convulsão tónico-clónica Síndrome serotoninérgica Distúrbio da fala
Afeções oculares	Visão turva	Diplopia Fotofobia	Crise oculogírica
Cardiopatias		Taquicardia	Morte súbita inexplicável Torsades de pointes Prolongamento do intervalo QT Arritmias ventriculares Paragem cardíaca Bradycardia
Vasculopatias		Hipotensão ortostática	Tromboembolia venosa (incluindo embolia pulmonar e trombose venosa profunda) Hipertensão Síncope
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Soluços	Pneumonia por aspiração Laringoespasma Espasmo orofaríngeo
Doenças gastrointestinais	Obstipação Dispepsia Náuseas Hipersecreção salivar Vómito		Pancreatite Disfagia Diarreia Mal-estar abdominal Desconforto do estômago
Afeções hepatobiliares			Insuficiência hepática Hepatite Icterícia Aumento da alanina aminotransferase (ALT) Aumento da aspartato

	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
			aminotransferase (AST) Aumento da gama-glutamyltransferase (GGT) Aumento da fosfatase alcalina
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupção cutânea Reação de fotossensibilidade Alopecia Hiperidrose
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Rabdomiólise Mialgia Rigidez
Doenças renais e urinárias			Incontinência urinária Retenção urinária
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais			Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Priapismo
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga		Perturbação na regulação da temperatura (por exemplo, hipotermia, pirexia) Dor torácica Edema periférico
Exames complementares de diagnóstico			Glicemia aumentada Hemoglobina glicosilada aumentada Flutuação da glicose no sangue Aumento da creatinafosfoquinase

Descrição das reações adversas selecionadas

Adultos

Sintomas extrapiramidais (EPS)

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

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

Acatisia

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

Distonia

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

Prolactina

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

Parâmetros laboratoriais

As comparações entre o aripiprazol e o placebo quanto às percentagens de doentes com alterações nos parâmetros dos testes laboratoriais de rotina e nos parâmetros lipídicos (ver secção 5.1) potencialmente relevantes para a clínica não revelaram diferenças clinicamente importantes. Foram observadas elevações da creatinafosfoquinase (CPK), geralmente transitórias e assintomáticas, em 3,5 % dos doentes tratados com aripiprazol em comparação com 2,0 % dos doentes que receberam placebo.

Jogo patológico e outras perturbações do controlo dos impulsos

Em doentes tratados com aripiprazol, pode ocorrer jogo patológico, hipersexualidade, compras compulsivas ou consumo excessivo ou compulsivo de comida (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através dos contactos abaixo

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

Em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização, a sobredosagem aguda apenas com aripiprazol, accidental ou intencional, foi identificada em doentes adultos com doses estimadas notificadas até 1.260 mg, sem casos fatais. Os sinais e sintomas potencialmente importantes do ponto de vista médico incluíram letargia, aumento da pressão sanguínea, sonolência,

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

Controlo da sobredosagem

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

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

Hemodiálise

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Psicolépticos; antipsicóticos; outros antipsicóticos, código ATC:

N05AX12 Mecanismo de ação

Foi proposto que a eficácia do aripiprazol na esquizofrenia e na perturbação bipolar I é mediada através da combinação de agonismo parcial nos recetores dopaminérgicos D_2 e serotoninérgicos 5-HT_{1A} e antagonismo nos recetores serotoninérgicos 5-HT_{2A}. O aripiprazol exibiu propriedades antagonistas em modelos animais de hiperatividade dopaminérgica e propriedades agonistas em modelos animais de hipoactividade dopaminérgica. O aripiprazol exibiu *in vitro* grande afinidade de ligação para os recetores dopaminérgicos D_2 e D_3 e serotoninérgicos 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} e afinidade moderada para os recetores dopaminérgicos D_4 , serotoninérgicos 5-HT_{2C} e 5-HT₇, alfa 1 adrenérgicos e histamínicos H₁. O aripiprazol também exibiu afinidade de ligação moderada para os locais de recaptção de serotonina e afinidade não apreciável para os recetores muscarínicos. A interação com recetores para além dos subtipos dopaminérgico e serotoninérgico pode explicar alguns dos outros efeitos clínicos do aripiprazol.

Doses de aripiprazol de 0,5 a 30 mg administradas uma vez ao dia a indivíduos saudáveis durante 2 semanas, produziram uma redução dose-dependente na ligação de ¹¹C-raclopride, um ligando específico dos recetores D_2/D_3 aos caudados e putamen detetados por tomografia de emissão de positrões.

Eficácia e segurança clínicas

Adultos

Esquizofrenia

Em três ensaios controlados com placebo de curta duração (4 a 6 semanas) envolvendo 1.228 doentes adultos esquizofrénicos, apresentando tanto sintomas negativos como positivos, o aripiprazol foi estatisticamente associado a melhorias significativamente maiores nos sintomas psicóticos em comparação com o placebo.

O aripiprazol é eficaz na manutenção da melhoria clínica durante a terapêutica continuada em doentes adultos que mostraram resposta ao tratamento inicial. Num ensaio controlado com haloperidol a proporção de doentes com resposta e que mantiveram a resposta aos medicamentos às 52 semanas foi semelhante em ambos os grupos (aripiprazol 77 % e haloperidol 73 %). A taxa global de conclusão foi significativamente maior para os doentes medicados com aripiprazol (43 %) do que com o haloperidol (30 %). Os valores reais nas escalas utilizadas como parâmetros secundários, incluindo PANSS e a Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg mostraram uma melhoria significativa em relação ao haloperidol.

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

Aumento de peso

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

Parâmetros lipídicos

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

Prolactina

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

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

Episódios maníacos na perturbação bipolar I

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

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

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

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

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

Num ensaio de 52 semanas, controlado com placebo, em doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de perturbação bipolar I em curso, que atingiram remissão sustentada (pontuações totais de Y-MRS e MADRRS ≤ 12) com aripiprazol (10 mg/dia a 30 mg/dia) como terapêutica adjuvante ao lítio ou ao valproato durante 12 semanas consecutivas, a terapêutica adjuvante com aripiprazol demonstrou superioridade sobre o placebo com uma diminuição de risco de 46 % (taxa de risco de 0,54) na prevenção da recorrência bipolar e uma diminuição de risco de 65 % (taxa de risco de 0,35) na prevenção da recorrência para a mania sobre a terapêutica adjuvante com placebo, mas falhou na demonstração da superioridade sobre o placebo na prevenção da recorrência para a depressão. A terapêutica adjuvante com aripiprazol demonstrou superioridade sobre o placebo na medição secundária de resultados, CGI-BP, pontuação de Severidade de Doença (mania). Neste ensaio, para determinar a ausência parcial de resposta, os doentes foram atribuídos pelos investigadores para lítio ou valproato em monoterapia sem ocultação. Os doentes foram estabilizados durante pelo menos 12 semanas consecutivas com aripiprazol em associação com o mesmo estabilizador do humor. Os doentes estabilizados foram então aleatorizados para continuar a terapêutica com o mesmo estabilizador do humor, em associação com aripiprazol ou placebo, em dupla ocultação. Na fase de aleatorização foram avaliados quatro subgrupos de estabilizadores do humor: aripiprazol + lítio, aripiprazol + valproato, placebo + lítio e placebo + valproato. Para o braço em tratamento adjuvante, as taxas de Kaplan-Meier obtidas para recorrência a qualquer episódio de humor foram de 16 % para aripiprazol + lítio e 18 % para aripiprazol + valproato em comparação com 45 % para placebo + lítio e 19 % para placebo + valproato.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Distribuição

O aripiprazol distribui-se largamente pelo corpo com um volume de distribuição aparente de

4,9 l/kg, indicando extensa distribuição extravascular. Em concentrações terapêuticas, a ligação do aripiprazol e do dehidro-aripiprazol às proteínas séricas é superior a 99 %, ligando-se principalmente à albumina.

Biotransformação

O aripiprazol é extensamente metabolizado pelo fígado, principalmente por três vias de biotransformação: desidrogenação, hidroxilação e N-desalquilação. Com base em estudos *in vitro*, as enzimas CYP3A4 e CYP2D6 são responsáveis pela desidrogenação e hidroxilação do aripiprazol e a N-desalquilação é catalisada pela CYP3A4. O aripiprazol é a fração de medicamento predominante na circulação sistêmica. No estado de equilíbrio, o dehidro-aripiprazol, o metabolito ativo, representa cerca de 40 % da AUC do aripiprazol no plasma.

Eliminação

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

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

Após uma dose oral única de aripiprazol marcado com ¹⁴C, cerca de 27 % da radioatividade administrada foi recuperada na urina e aproximadamente 60 % nas fezes. Menos de 1 % do aripiprazol inalterado foi excretado na urina e aproximadamente 18 % foi recuperado inalterado nas fezes.

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

Idosos

Não há diferenças na farmacocinética do aripiprazol entre indivíduos idosos saudáveis e indivíduos adultos mais jovens, nem há qualquer efeito detetável dependente da idade numa análise da farmacocinética da população em doentes esquizofrénicos.

Sexo

Não há diferenças na farmacocinética do aripiprazol entre indivíduos saudáveis do sexo masculino e feminino, nem há qualquer efeito detetável dependente do sexo numa análise da farmacocinética da população em doentes esquizofrénicos.

Hábitos tabágicos

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

Raça

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

Compromisso renal

As características farmacocinéticas do aripiprazol e do dehidro-aripiprazol foram semelhantes em doentes com doença renal grave quando comparadas com as de indivíduos saudáveis jovens.

Compromisso hepático

Um estudo de dose única em indivíduos com cirrose hepática de grau variável (Classe Child-Pugh A, B e C) não revelou um efeito significativo da insuficiência hepática na farmacocinética do aripiprazol e do dehidro-aripiprazol, mas o estudo incluiu apenas 3 doentes com cirrose hepática de Classe C, o que é insuficiente para concluir sobre a sua capacidade metabólica.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada
Celulose,
microcristalina
Amido de milho
Hidroxipropilcelulose
Crospovidona Tipo A
Sílica, coloidal anídrica
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blísteres de alumínio/PVC/alumínio/oPA embalados em caixas de cartão que contêm 14, 28 ou 56 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Neuraxpharm Spain, S.L.U.
Avda. Barcelona, 69
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
Espanha

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

N.º de registo 5785100 – Arpixon 5 mg comprimidos, blister de 14 unidades
N.º de registo 5771241 – Arpixon 5 mg comprimidos, blister de 28 unidades
N.º de registo 5771258 – Arpixon 5 mg comprimidos, blister de 56 unidades
N.º de registo 5785118 – Arpixon 10 mg comprimidos, blister de 14 unidades
N.º de registo 5771266 – Arpixon 10 mg comprimidos, blister de 28 unidades
N.º de registo 5771274 – Arpixon 10 mg comprimidos, blister de 56 unidades
N.º de registo 5785126 – Arpixon 15 mg comprimidos, blister de 14 unidades
N.º de registo 5771308 – Arpixon 15 mg comprimidos, blister de 28 unidades
N.º de registo 5771316 – Arpixon 15 mg comprimidos, blister de 56 unidades
N.º de registo 5785134 – Arpixon 20 mg comprimidos, blister de 14 unidades
N.º de registo 5771324 – Arpixon 20 mg comprimidos, blister de 28 unidades
N.º de registo 5771332 – Arpixon 20 mg comprimidos, blister de 56 unidades
N.º de registo 5785142 – Arpixon 30 mg comprimidos, blister de 14 unidades
N.º de registo 5771340 – Arpixon 30 mg comprimidos, blister de 28 unidades
N.º de registo 5771357 – Arpixon 30 mg comprimidos, blister de 56 unidades

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

Data da primeira autorização: 9 de Maio de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

06/2020