

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ABILIFY 5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5 mg d'aripiprazole.

Excipient: 67 mg lactose par comprimé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Rectangulaire et bleu, gravé "A-007" et "5" sur un côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ABILIFY est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans ou plus.

ABILIFY est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez l'adulte ayant présenté des épisodes à prédominance maniaques et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole (voir rubrique 5.1).

ABILIFY est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusque 12 semaines (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes :

Schizophrénie : la posologie initiale recommandée d'ABILIFY est de 10 ou 15 mg/jour avec une posologie d'entretien de 15 mg/jour, en une seule prise, pendant ou en dehors des repas.

ABILIFY est efficace dans un intervalle de doses allant de 10 à 30 mg/jour. Une augmentation de l'efficacité pour des doses supérieures à la dose quotidienne recommandée de 15 mg n'a pas été démontrée, toutefois certains patients peuvent bénéficier d'une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg.

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I : la posologie initiale recommandée pour ABILIFY est de 15 mg une fois par jour pendant ou en dehors des repas, en monothérapie ou en association (voir. rubrique 5.1). Certains patients peuvent recevoir une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg.

Prévention des récurrences des épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I : pour la prévention des récurrences d'épisodes maniaques chez des patients traités par aripiprazole en monothérapie ou en association, le traitement sera maintenu à la même dose. La posologie quotidienne

peut être adaptée, une réduction de dose pourra être considérée en fonction de l'état clinique du patient.

Population pédiatrique :

La schizophrénie chez l'adolescent âgé de 15 ans ou plus : la dose recommandée de ABILIFY est de 10 mg/jour administré lors d'un schéma en une fois par jour pendant ou en dehors des repas. Le traitement s'initie à la dose de 2 mg (en utilisant ABILIFY solution buvable 1 mg/ml) pendant deux jours, titrée à 5 mg pendant deux jours supplémentaires afin d'atteindre la posologie quotidienne recommandée de 10 mg. Selon les cas, les augmentations posologiques suivantes sont administrées par tranches de 5 mg, sans dépasser la posologie quotidienne maximale de 30 mg (voir rubrique 5.1).

ABILIFY est efficace entre 10 à 30 mg/jour. Une efficacité accrue à des doses supérieures à la dose quotidienne de 10 mg n'a pas été démontrée, même si chaque patient peut avoir un bénéfice à une dose plus élevée.

L'utilisation de ABILIFY n'est pas recommandée chez les patients schizophrènes de moins de 15 ans car les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité sont insuffisantes (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus : la dose recommandée de ABILIFY est de 10 mg/jour administré en une seule prise pendant ou en dehors des repas. Le traitement s'initie à la dose de 2 mg (en utilisant ABILIFY solution buvable 1 mg/ml) pendant 2 jours, titrée à 5 mg pendant 2 jours supplémentaires afin d'atteindre la posologie quotidienne recommandée de 10 mg.

La durée du traitement doit être aussi courte que nécessaire afin de contrôler les symptômes et ne doit pas dépasser 12 semaines. Une efficacité accrue à des doses supérieures à la dose quotidienne de 10 mg n'a pas été démontrée et une dose quotidienne de 30 mg a été associée à une augmentation substantielle de l'incidence des effets indésirables significatifs incluant les symptômes extrapyramidaux (SEP), la fatigue et la prise de poids (voir rubrique 4.8). Par conséquent, des doses supérieures à 10 mg/jour doivent être utilisées pour des cas exceptionnels et associées à une surveillance clinique étroite (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Les patients plus jeunes présentent un risque plus élevé de développer des événements indésirables associés à l'aripiprazole. Par conséquent, l'utilisation de ABILIFY n'est pas recommandée chez les patients de moins de 13 ans (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Irritabilité associée à un trouble autistique : la tolérance et l'efficacité de ABILIFY chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.1 mais aucune recommandation posologique ne peut être faite.

Insuffisants hépatiques: aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, les données disponibles sont insuffisantes pour établir des recommandations. L'administration doit se faire avec prudence chez ces patients. Cependant, la dose quotidienne maximale de 30 mg peut être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisants rénaux: aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

Patients âgés: l'efficacité d'ABILIFY dans le traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires de type I chez les patients âgés de 65 ans et plus n'a pas été établie. En raison d'une sensibilité plus grande de cette population, une dose initiale plus faible doit être envisagée lorsque des raisons cliniques le justifient (voir rubrique 4.4).

Sexe: aucune adaptation posologique n'est requise chez la femme par rapport à l'homme (voir rubrique 5.2).

Fumeurs: aucune adaptation posologique n'est requise chez les fumeurs compte tenu du métabolisme d'ABILIFY (voir rubrique 4.5).

Ajustements posologiques liés aux interactions:

Lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou du CYP2D6 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être réduite. Lorsque l'inhibiteur du CYP3A4 ou CYP2D6 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être augmentée (voir rubrique 4.5).

Lors de l'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être augmentée. Lorsque l'inducteur du CYP3A4 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être ramenée à la posologie recommandée (voir rubrique 4.5).

Mode d'administration

ABILIFY comprimés est à utiliser par voie orale.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lors d'un traitement antipsychotique, l'amélioration de l'état clinique du patient peut nécessiter plusieurs jours, voire plusieurs semaines. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant toute cette période.

La survenue d'un comportement suicidaire est inhérente aux psychoses et aux troubles de l'humeur et dans certains cas a été rapportée rapidement après l'initiation ou le changement du traitement antipsychotique, y compris avec un traitement par aripiprazole (voir rubrique 4.8). Une surveillance rapprochée des patients à haut risque doit accompagner le traitement antipsychotique. Les résultats d'une étude épidémiologique ont suggéré qu'il n'y avait pas d'augmentation de risque de comportements suicidaires avec l'aripiprazole par rapport aux autres antipsychotiques chez les patients présentant une schizophrénie ou un trouble bipolaire.

Troubles cardiovasculaires: l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients avec une pathologie cardiovasculaire connue (antécédent d'infarctus du myocarde ou de maladie cardiaque ischémique, insuffisance cardiaque, ou troubles de la conduction), une maladie cérébrovasculaire, toute pathologie pouvant favoriser une hypotension (déshydratation, hypovolémie, et traitement par des médicaments antihypertenseurs) ou une hypertension artérielle accélérée ou maligne.

Des cas d'évènements thromboemboliques (ETE) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Comme les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque d'ETE, tous les facteurs de risque possibles d'ETE doivent être identifiés avant et pendant le traitement par ABILIFY et des mesures préventives doivent être prises.

Troubles de la conduction: dans les études cliniques avec l'aripiprazole, l'incidence de l'allongement du QT était comparable au placebo. Comme avec les autres antipsychotiques, l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients avec des antécédents familiaux d'allongement du QT.

Dyskinésie tardive: dans les études cliniques de durée inférieure ou égale à un an, menées préalablement à la mise sur le marché, les cas rapportés de dyskinésie survenue au cours du traitement par l'aripiprazole ont été peu fréquents. En cas d'apparition de signes et de symptômes de dyskinésie tardive chez un patient traité par ABILIFY, la réduction de la dose voire l'arrêt du traitement doivent

être envisagés. Ces symptômes peuvent provisoirement s'aggraver ou même survenir après l'arrêt du traitement.

Autres symptômes extrapyramidaux: dans les études cliniques en pédiatrie avec l'aripiprazole, des symptômes tels qu'une akathisie et qu'un parkinsonisme ont été observés. Si d'autres signes et symptômes extrapyramidaux apparaissent chez un patient traité par ABILIFY, une diminution de la posologie et une surveillance clinique étroite doivent être envisagées.

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN): le SMN est un syndrome potentiellement mortel associé aux traitements antipsychotiques. Dans les études cliniques menées préalablement à la mise sur le marché, de rares cas de SMN ont été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole. Les signes cliniques du SMN sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'altération des facultés mentales et des signes d'instabilité neurovégétative (instabilité du pouls ou de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et troubles du rythme cardiaque). Peuvent s'ajouter des signes tels que élévation des CPK, myoglobinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë. Cependant, une élévation des CPK et une rhabdomyolyse, pas nécessairement liées au SMN, ont également été rapportées. Si un patient présente des signes ou des symptômes évoquant un SMN, ou une hyperthermie inexplicée non accompagnée d'autres signes de SMN, tous les médicaments antipsychotiques y compris ABILIFY doivent être arrêtés.

Convulsions: dans les études cliniques menées préalablement à la mise sur le marché, des cas peu fréquents de convulsions ont été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole. Par conséquent, l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou présentant une pathologie comportant des convulsions associées.

Patients âgés présentant un état psychotique associé à une démence:

Augmentation de la mortalité: dans trois études cliniques aripiprazole contrôlées *versus* placebo (n=938; âge moyen: 82,4 ans; intervalle: 56-99 ans), chez des patients âgés présentant un état psychotique associé à une maladie d'Alzheimer, les patients traités par aripiprazole ont eu un risque de mortalité plus élevé comparativement au placebo. L'incidence des décès dans le groupe des patients traités par aripiprazole a été de 3,5% comparé à 1,7% dans le groupe placebo. Bien que les causes de décès étaient variées, la plupart de ces décès semblaient être soit d'origine cardiovasculaire (par exemple insuffisance cardiaque, mort subite) soit d'origine infectieuse (par exemple pneumonie).

Effets indésirables cérébrovasculaires: dans ces mêmes études cliniques, des effets indésirables cérébrovasculaires (par exemple accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire), dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez ces patients (âge moyen: 84 ans; intervalle: 78-88 ans). Dans ces études, les effets indésirables cérébrovasculaires ont été rapportés chez 1,3% des patients traités par aripiprazole comparativement à 0,6% des patients traités par placebo. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Néanmoins, dans l'étude à dose fixe, un effet dose-dépendant significatif a été observé dans la survenue des effets indésirables cérébrovasculaires chez les patients traités par aripiprazole.

ABILIFY n'est pas indiqué dans le traitement des états psychotiques associés à une démence.

Hyperglycémie et diabète: des cas d'hyperglycémie, parfois graves et associés à une acidocétose ou un coma, avec une issue fatale pour certains cas, ont été rapportés chez les patients traités par les médicaments antipsychotiques atypiques, y compris ABILIFY. L'obésité et les antécédents familiaux de diabète sont des facteurs de risque pouvant favoriser les complications. Dans les études cliniques menées avec aripiprazole, il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes aripiprazole et placebo, concernant l'incidence d'effets indésirables liés à une hyperglycémie (dont le diabète), ou concernant des valeurs anormales de la glycémie. Les données nécessaires à une estimation précise du risque de survenue d'effets indésirables liés à une hyperglycémie chez les patients traités par ABILIFY et par tout autre antipsychotique atypique, permettant une comparaison directe, ne sont pas disponibles. Les signes et symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et fatigue) doivent être recherchés chez les patients traités par antipsychotiques atypiques, y compris ABILIFY. Une surveillance régulière est recommandée afin de détecter toute anomalie de la glycémie chez les patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque pouvant favoriser le développement d'un diabète.

Hypersensibilité : comme avec d'autres médicaments, des réactions d'hypersensibilité à type de symptômes allergiques peuvent survenir avec l'aripiprazole (voir rubrique 4.8).

Prise de poids: la prise de poids est souvent observée chez les patients schizophrènes et des patients bipolaires ayant des épisodes maniaques en raison de comorbidités, de l'utilisation d'antipsychotiques connus pour entraîner des prises de poids et d'une mauvaise hygiène de vie, pouvant conduire à des complications graves. La prise de poids a été rapportée chez les patients traités par l'aripiprazole après sa commercialisation. Lorsqu'une prise de poids a été observée, il s'agissait généralement de patients qui présentaient des facteurs de risque significatifs tels qu'un antécédent de diabète, un trouble thyroïdien ou un adénome hypophysaire. Dans les études cliniques, l'aripiprazole n'a pas entraîné de prise de poids cliniquement significative chez l'adulte (voir rubrique 5.1). Dans des études cliniques chez des patients adolescents bipolaires au décours d'un épisode maniaque, une prise de poids a été associée à l'utilisation d'aripiprazole après 4 semaines de traitement. La prise de poids doit être surveillée chez les patients adolescents bipolaires lors d'épisodes maniaques. Si la prise de poids est cliniquement significative, une diminution de la posologie doit être envisagée (voir rubrique 4.8).

Dysphagie: des troubles de la motilité œsophagienne et des aspirations ont été associés à l'utilisation des traitements antipsychotiques, y compris ABILIFY. L'aripiprazole et les autres substances actives antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients à risque de pneumonie de déglutition.

Jeu pathologique : des cas de jeux pathologiques ont été rapportés chez des patients traités par ABILIFY après sa commercialisation, que ces patients aient ou non des antécédents de jeux pathologiques. Les patients ayant des antécédents de jeux pathologiques peuvent présenter un risque plus élevé et doivent être étroitement surveillés (voir rubrique 4.8).

Lactose: ABILIFY comprimés contient du lactose. Les patients atteints de maladies héréditaires rares telles que : intolérance au galactose, déficit en lactase ou malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Patient présentant un TDAH associé : malgré la fréquence élevée des troubles bipolaires de type I associés à un TDAH, les données cliniques de sécurité sont très limitées concernant l'utilisation concomitante d'ABILIFY et de psychostimulants ; ainsi, une extrême prudence doit être exercée lorsque ces médicaments sont co-administrés.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Du fait de son activité antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques, l'aripiprazole peut augmenter l'effet de certains antihypertenseurs.

Compte tenu des principaux effets de l'aripiprazole sur le système nerveux central, la prudence est recommandée lors de l'association avec l'alcool ou d'autres médicaments à action centrale ayant des effets indésirables qui se surajoutent à ceux de l'aripiprazole, telle que la sédation (voir rubrique 4.8).

La prudence s'impose en cas d'administration concomitante de l'aripiprazole avec des médicaments connus pour entraîner un allongement du QT ou un déséquilibre électrolytique.

Interactions potentielles ayant un effet sur ABILIFY:

La famotidine, antihistaminique H2 inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique, réduit le taux d'absorption de l'aripiprazole, mais cet effet n'est pas considéré comme cliniquement significatif.

L'aripiprazole est métabolisé par de multiples voies impliquant les enzymes CYP2D6 et CYP3A4 mais pas les enzymes CYP1A. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise chez les fumeurs.

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP2D6 (quinidine) a augmenté l'ASC de l'aripiprazole de 107%, alors que la C_{max} était inchangée. L'ASC et la C_{max} du métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, ont été diminuées respectivement de 32% et 47%. La dose prescrite d'ABILIFY doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'ABILIFY avec la quinidine. D'autres inhibiteurs puissants du CYP2D6, telles que la fluoxétine et la paroxétine, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose s'appliquent.

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP3A4 (le kétoconazole) a augmenté l'ASC et la C_{max} de l'aripiprazole respectivement de 63% et 37%. L'ASC et la C_{max} du déhydro-aripiprazole ont été augmentées respectivement de 77% et 43%. Chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut conduire à des concentrations plasmatiques plus élevées d'aripiprazole, comparativement aux métaboliseurs rapides du CYP2D6. L'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 avec ABILIFY n'est envisagée que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus. La dose prescrite d'ABILIFY doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'ABILIFY avec le kétoconazole. D'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que l'itraconazole et les antiprotéases, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose sont recommandées.

A l'arrêt du traitement de l'inhibiteur du CYP2D6 ou du CYP3A4, la dose d' ABILIFY doit être ramenée à la posologie utilisée avant l'initiation du traitement concomitant.

Lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs faibles du CYP3A4 (par exemple, le diltiazem ou l'escitalopram) ou du CYP2D6 avec ABILIFY, des augmentations modérées des concentrations de l'aripiprazole peuvent être attendues.

Lors de l'administration concomitante de carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC de l'aripiprazole sont diminuées respectivement de 68% et 73%, comparativement à l'aripiprazole (30 mg) administré seul. De la même façon, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC du déhydro-aripiprazole sont diminuées respectivement de 69% et 71% lors de l'administration concomitante avec la carbamazépine, comparativement à l'aripiprazole administré seul.

La dose d' ABILIFY doit être multipliée par deux lorsqu'ABILIFY est co-administré avec la carbamazépine. D'autres inducteurs puissants du CYP3A4, tels que rifampicine, rifabutine, phénytoïne, phénobarbital, primidone, efavirenz, névirapine et le millepertuis, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes augmentations de dose sont recommandées. A l'arrêt du traitement de l'inducteur puissant du CYP3A4, la dose d'ABILIFY doit être ramenée à la posologie recommandée.

Il n'a pas été observé de variation cliniquement significative des concentrations d'aripiprazole lorsque le valproate ou le lithium était administré de manière concomitante à l'aripiprazole.

Syndrome sérotoninergique : des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés chez des patients traités par l'aripiprazole et des signes et des symptômes pouvant être liés à un syndrome sérotoninergique peuvent survenir notamment en cas d'administration concomitante avec des médicaments sérotoninergiques tels que les ISRS/INSRS ou des médicaments connus pour augmenter les concentrations de l'aripiprazole (voir rubrique 4.8).

Effets potentiels d'ABILIFY sur les autres médicaments:

Dans les études cliniques, l'aripiprazole à des doses allant de 10 à 30 mg/jour n'a pas eu d'effet significatif sur le métabolisme des substrats du CYP2D6 (rapport dextrométhorphan/3-méthoxymorphinane), du 2C9 (warfarine), du 2C19 (omeprazole) et du 3A4 (dextrométhorphan). De plus, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole n'ont pas démontré de potentiel d'altération du

métabolisme dépendant du CYP1A2 *in vitro*. Par conséquent, il est peu probable que l'aripiprazole soit à l'origine d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives impliquant ces enzymes.

Il n'a pas été observé de variation cliniquement significative des concentrations de valproate, de lithium ou de lamotrigine lorsque l'aripiprazole était administré de manière concomitante au valproate, au lithium ou à la lamotrigine.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Aucune étude contrôlée spécifique n'a été réalisée avec l'aripiprazole chez la femme enceinte. Des anomalies congénitales ont été rapportées ; cependant, une relation de causalité avec l'aripiprazole n'a pas pu être établie. Les études chez l'animal n'ont pas pu exclure une toxicité potentielle sur le développement (voir rubrique 5.3). Les patientes doivent être averties de la nécessité d'informer leur médecin de toute grossesse ou désir de grossesse au cours du traitement par l'aripiprazole. En raison d'informations insuffisantes sur la tolérance chez l'homme et des interrogations suscitées par les études de reproduction chez l'animal, le médicament ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf si le bénéfice attendu justifie clairement le risque potentiel pour le fœtus.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont aripiprazole) pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque de réactions indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et de durée après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, trouble de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

L'aripiprazole est excrété dans le lait maternel. L'allaitement doit donc être déconseillé aux patientes en cours de traitement par l'aripiprazole.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Comme avec d'autres antipsychotiques, les patients doivent être mis en garde quant à l'utilisation de machines, y compris la conduite de véhicules à moteur, et ce, jusqu'au moment où il apparaît raisonnablement certain que l'aripiprazole n'entraîne pas ce type d'effet indésirable. Certains patients pédiatriques atteints de troubles bipolaires de type I présentent une incidence plus élevée de somnolence et de fatigue (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Adultes :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant les études cliniques contrôlées *versus* placebo sont akathisie et nausées, chacun apparaissant chez plus de 3% des patients traités avec l'aripiprazole par voie orale.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés plus fréquemment ($\geq 1/100$) que sous placebo, ou ont été identifiés comme des effets indésirables pouvant être cliniquement significatifs (*):

Les fréquences ci-dessous sont définies en utilisant la convention suivante : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$).

Affections psychiatriques

<i>Fréquent: agitation, insomnie, anxiété</i>

<i>Peu fréquent: dépression*</i>

Affections du système nerveux

<i>Fréquent: troubles extrapyramidaux, akathisie, tremblement, étourdissement, somnolence, sédation, céphalée</i>

Affections oculaires

<i>Fréquent: trouble de la vision</i>

Affections cardiaques

<i>Peu fréquent: tachycardie*</i>

Affections vasculaires <i>Peu fréquent: hypotension orthostatique*</i>
Affections gastro-intestinales <i>Fréquent: dyspepsie, vomissements, nausées, constipation, hypersécrétion salivaire</i>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration <i>Fréquent: fatigue</i>

Symptômes extrapyramidaux: *Schizophrénie* : dans une étude clinique contrôlée long-terme de 52 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux, comprenant parkinsonisme, akathisie, dystonie et dyskinésie, a été globalement plus faible chez les patients traités par l'aripiprazole (25,8%) comparativement aux patients traités par l'halopéridol (57,3%). Dans une étude clinique long terme de 26 semaines contrôlée *versus* placebo, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 19% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 13,1% chez les patients traités par le placebo. Dans une autre étude clinique contrôlée long terme de 26 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 14,8% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 15,1% chez les patients traités par l'olanzapine. *Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I* – dans une étude clinique contrôlée à 12 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 23,5% chez les patients traités par aripiprazole et de 53,3% chez les patients traités par halopéridol. Dans une autre étude clinique à 12 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 26,6% chez les patients traités par aripiprazole et 17,6% chez les patients traités par lithium. Dans l'étude clinique contrôlée *versus* placebo long terme à 26 semaines de phase de maintenance, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 18,2% chez les patients traités par aripiprazole et de 15,7% chez les patients traités par le placebo.

Dans les études cliniques contrôlées *versus* placebo, l'incidence d'akathisie chez les patients bipolaires était de 12,1% avec aripiprazole et de 3,2% avec placebo. Chez les patients schizophrènes, l'incidence d'akathisie était de 6,2% avec aripiprazole et de 3,0% avec placebo.

Dystonie : *Effet de classe* : des symptômes de dystonie, contractions anormales prolongées d'un groupe musculaire ont été rapportés chez des patients prédisposés durant les premiers jours de traitement. Les symptômes dystoniques incluent : spasme des muscles de la nuque, progressant parfois vers une oppression de la gorge, une difficulté à avaler, une difficulté à respirer et/ou une protrusion de la langue. Alors que ces symptômes peuvent survenir à faibles doses, ils ont été rapportés plus fréquemment et avec une plus grande sévérité avec des antipsychotiques de première génération de forte puissance et à plus fortes doses. Un risque élevé de dystonie aiguë a été observé dans des groupes d'hommes et de jeunes.

Parmi les patients ayant présenté des variations des paramètres biologiques standards et lipidiques pouvant être cliniquement significatives (voir rubrique 5.1), il n'a pas été observé de différence importante de leur état clinique entre le groupe aripiprazole et le groupe placebo. Des élévations des CPK (créatine-phosphokinase), généralement transitoires et asymptomatiques, ont été observées chez 3,5% des patients traités par l'aripiprazole et chez 2,0% des patients traités par le placebo.

Autres données:

Des effets indésirables connus pour être associés aux traitements antipsychotiques ont également été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole (syndrome malin des neuroleptiques, dyskinésies tardives, convulsions, effets indésirables cérébrovasculaires et augmentation de la mortalité chez les patients âgés souffrant de démence, hyperglycémie et diabète) (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique:

Schizophrénie chez les adolescents âgés de 15 ans et plus :

Dans un essai clinique à court terme contre placebo mené chez 302 adolescents schizophrènes (âgés de 13 à 17 ans), la fréquence et la nature des effets indésirables étaient similaires à celles des adultes, à l'exception des réactions suivantes qui ont été rapportées plus fréquemment chez les adolescents sous aripiprazole que chez les adultes sous aripiprazole (et plus fréquemment que sous placebo) : somnolence/sédation et trouble extrapyramidal ont été très fréquents ($\geq 1/10$), sécheresse de la bouche,

augmentation de l'appétit et hypotension orthostatique ont été fréquemment rapportés ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Le profil de tolérance lors d'un essai d'extension, en ouvert, sur 26 semaines était similaire à celui observé lors de l'essai à court terme contre placebo.

L'analyse poolée d'une population d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, exposée au produit sur des périodes allant jusqu'à 2 ans, révèle une incidence de prolactine plasmatique basse chez les filles (< 3 ng/ml) et les garçons (< 2 ng/ml) de 29,5% et 48,3%, respectivement.

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans et plus :

La fréquence et la nature des effets indésirables chez les adolescents atteints de troubles bipolaires de type I étaient similaires à celles observées chez les adultes, à l'exception des réactions suivantes : très fréquemment ($\geq 1/10$) somnolence (23,0%), troubles extrapyramidaux (18,4%), akathisie (16,0%) et fatigue (11,8%) ; fréquemment ($\geq 1/100$, $< 1/10$) douleur abdominale supérieure, augmentation de la fréquence cardiaque, prise de poids, augmentation de l'appétit, contractions musculaires et dyskésie.

Les effets indésirables suivants avaient une relation effet-dose possible : troubles extrapyramidaux (l'incidence était de 9,1% à une posologie de 10 mg, 28,8% à une posologie de 30 mg et 1,7% pour le placebo) ; et akathisie (l'incidence était de 12,1% à une posologie de 10 mg, 20,3% à une posologie de 30 mg et 1,7% pour le placebo).

Les variations moyennes de poids chez l'adolescent présentant des troubles bipolaires de type I après 12 et 30 semaines de traitement étaient respectivement de 2,4 kg et 5,8 kg avec l'aripiprazole et de 0,2 kg et 2,3 kg avec le placebo.

Dans la population pédiatrique, une somnolence et une fatigue ont été observés plus fréquemment chez les patients atteints de troubles bipolaires par rapport à ceux atteints de schizophrénie.

Dans la population pédiatrique atteinte de troubles bipolaires (patients âgés de 10 à 17 ans), exposée au produit sur des périodes allant jusqu'à 30 semaines, l'incidence des taux plasmatiques bas de prolactine était de 28,0% chez les filles (< 3 ng/ml) et de 53,3% chez les garçons (< 2 ng/ml).

Effets indésirables rapportés après la commercialisation:

Les effets indésirables suivants ont été rapportés, après la commercialisation. La fréquence de ces effets est considérée inconnue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique:	leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire:	réactions allergiques (par exemple réaction anaphylactique, œdème de Quincke comprenant gonflement de la langue, œdème de la langue, œdème de la face, prurit ou urticaire)
Affections endocrines:	hyperglycémie, diabète mellitus, diabète acidocétosique, coma diabétique hyperosmolaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition:	prise de poids, perte de poids, anorexie, hyponatrémie
Affections psychiatriques:	agitation, nervosité, jeu pathologique ; tentative de suicide, idées suicidaires, suicide accompli (voir. rubrique 4.4.)
Affections du système nerveux:	troubles de l'élocution, syndrome malin des neuroleptiques (SMN), grand mal épileptique, syndrome sérotoninergique
Affections cardiaques:	allongement du QT, arythmie ventriculaire, mort subite inexplicée, arrêt cardiaque, torsades de pointes, bradycardie

Affections vasculaires:	syncope, hypertension, évènement thromboembolique (incluant embolie pulmonaire et thrombose veineuse)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinal:	spasmes oropharyngé, spasme laryngé, pneumonie de déglutition
Affections gastro-intestinales:	pancréatite, dysphagie, gêne au niveau de l'abdomen, gêne au niveau de l'estomac, diarrhée
Affections hépatobiliaires:	insuffisance hépatique, ictère, hépatite, augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation de la gamma glutamyl transférase (GGT), augmentation des phosphatases alcalines
Affections de la peau et du tissu sous-cutané:	rash, réaction de photosensibilité, alopecie, hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques:	rhabdomyolyse, myalgie, raideur
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales:	syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir section 4.6)
Affections du rein et des voies urinaires:	incontinence urinaire, rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein:	priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration:	trouble de la régulation de la température (par exemple hypothermie, fièvre), douleur thoracique, œdème périphérique
Investigations:	augmentation de la Créatinine Phosphokinase, augmentation de la glycémie, variation de la glycémie, augmentation de l'hémoglobine glycosylée

4.9 Surdosage

Dans les études cliniques et après la commercialisation, les surdosages aigus, accidentels ou intentionnels, avec l'aripiprazole seul à des doses allant jusqu'à 1260 mg ont été rapportés chez les patients adultes, sans issue fatale. Les signes et symptômes potentiellement importants qui ont été observés comprenaient une léthargie, une augmentation de la pression artérielle, une somnolence, une tachycardie, des nausées et vomissements et la diarrhée. De plus, des cas de surdosage accidentels avec l'aripiprazole seul (à des doses allant jusqu'à 195 mg) ont été rapportés chez des enfants, sans issue fatale. Les signes et symptômes cliniques potentiellement graves qui ont été rapportés comprenaient la somnolence, une perte de connaissance transitoire et des symptômes extrapyramidaux.

La prise en charge du surdosage est essentiellement symptomatique, par le maintien de la fonction respiratoire, d'une oxygénation et d'une ventilation, et par la prise en charge des symptômes. La possibilité d'une intoxication polymédicamenteuse doit être envisagée. Par conséquent, une surveillance cardiovasculaire doit être instaurée immédiatement et doit comprendre un enregistrement de l'électrocardiogramme en continu pour déceler d'éventuelles arythmies. Après tout surdosage

confirmé ou suspecté avec l'aripiprazole, une surveillance médicale étroite et cardiovasculaire doivent être poursuivies jusqu'à la guérison du patient.

L'administration de 50 g de charbon activé, une heure après l'administration d'aripiprazole, a diminué la C_{max} de l'aripiprazole d'environ 41% et l'ASC d'environ 51%, ce qui suggère que le charbon peut être efficace pour le traitement du surdosage.

Bien qu'il n'y ait pas d'information concernant l'intérêt de l'hémodialyse dans le traitement d'un surdosage avec l'aripiprazole, il est peu probable que l'hémodialyse soit utile pour la prise en charge du surdosage puisque l'aripiprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: autres antipsychotiques, code ATC: N05AX12

L'efficacité de l'aripiprazole dans la schizophrénie et dans les troubles bipolaires de type I pourrait être due à l'association de son activité agoniste partiel sur le récepteur dopaminergique D2 et sérotoninergique 5-HT1a et de son activité antagoniste sur le récepteur sérotoninergique 5-HT2a. L'aripiprazole a montré des propriétés antagonistes dans des modèles animaux d'hyperactivité dopaminergique et des propriétés agonistes dans des modèles animaux d'hypoactivité dopaminergique. L'aripiprazole a montré une grande affinité *in vitro* pour les récepteurs dopaminergiques D2 et D3, sérotoninergiques 5-HT1a et 5-HT2a, et une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D4, sérotoninergiques 5-HT2c et 5-HT7, α_1 -adrénergiques et histaminiques H1. L'aripiprazole a également montré une affinité modérée pour le site de recapture de la sérotonine et pas d'affinité notable pour les récepteurs muscariniques. Une interaction avec des récepteurs autres que les sous-types dopaminergiques et sérotoninergiques peut expliquer certains autres effets cliniques de l'aripiprazole. Dans une étude de tomographie par émission de positron chez le volontaire sain, utilisant des doses allant de 0,5 à 30 mg administrées en une prise quotidienne pendant deux semaines, l'aripiprazole a entraîné une réduction dose-dépendante de la liaison du ^{11}C -raclopride (un ligand du récepteur D2/D3) au niveau du noyau caudé et du putamen.

Informations complémentaires sur les études cliniques chez l'adulte:

Schizophrénie:

Dans trois études court terme (4 à 6 semaines) contrôlées *versus* placebo portant sur 1.228 patients adultes schizophrènes présentant des symptômes positifs ou négatifs, l'aripiprazole a montré une amélioration significativement plus importante des symptômes psychotiques comparativement au placebo.

Chez les patients adultes ayant initialement répondu au traitement, ABILIFY a démontré son efficacité à maintenir cette amélioration clinique au long cours. Dans une étude contrôlée *versus* halopéridol, le pourcentage de patients répondeurs avec maintien de la réponse au traitement à 52 semaines était similaire dans les deux groupes (aripiprazole 77% et halopéridol 73%). Le pourcentage total de patients ayant terminés l'étude était significativement plus élevé chez les patients sous aripiprazole (43%) que chez les patients sous halopéridol (30%). Les scores des échelles utilisées comme critères secondaires, comprenant l'échelle PANSS et l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS), ont montré une amélioration sous aripiprazole significativement plus importante que sous halopéridol.

Dans une étude contrôlée *versus* placebo de 26 semaines chez des patients adultes schizophrènes stabilisés, la réduction du taux de rechute a été significativement plus importante dans le groupe aripiprazole (34%) par rapport au groupe placebo (57%).

Prise de poids :

Dans les études cliniques, l'aripiprazole n'a pas provoqué de prise de poids cliniquement significative. Dans une étude internationale de 26 semaines en double aveugle et contrôlée *versus* olanzapine, ayant porté sur 314 patients adultes schizophrènes et dont le critère principal était la prise de poids, les patients ayant eu une prise de poids d'au moins 7% (c'est à dire une prise de poids d'au moins 5,6 kg pour un poids moyen à l'inclusion d'environ 80,5 kg) étaient significativement moins nombreux sous aripiprazole (N= 18, ou 13% des patients évaluables), comparativement à l'olanzapine (N= 45, ou 33% des patients évaluables).

Paramètres lipidiques :

Dans une analyse poolée des études cliniques contrôlées *versus* placebo chez l'adulte sur les paramètres lipidiques, il n'a pas été démontré que l'aripiprazole entraînait des modifications cliniquement significatives du taux de cholestérol total, de triglycérides, d'HDL et de LDL.

- Cholestérol total : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 5,18 mmol/l) à un niveau élevé (\geq 6,22 mmol/l) était de 2,5% pour l'aripiprazole et de 2,8% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,15 mmol/l (IC 95% : -0,182; -0,115) pour l'aripiprazole et de -0,11 mmol/l (IC 95% : -0,148 ; -0,066) pour le placebo.

- Triglycérides à jeun : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 1,69 mmol/l) à un niveau élevé (\geq 2,26 mmol/l) était de 7,4% pour aripiprazole et de 7,0% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,11 mmol/l (IC 95% : -0,182 ; -0,046) pour l'aripiprazole et de -0,07 mmol/l (IC 95% : -0,148 ; 0,007) pour le placebo.

- HDL : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (\geq 1,04 mmol/l) à un niveau bas (<1,04 mmol/l) était de 11,4% pour l'aripiprazole et de 12,5% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,03 mmol/l (IC 95% : -0,046; -0,017) pour l'aripiprazole et de -0,04 mmol/l (IC 95% : -0,056 ; -0,022) pour le placebo.

- LDL à jeun : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 2,59 mmol/l) à un niveau élevé (\geq 4,14 mmol/l) était de 0,6% pour l'aripiprazole et de 0,7% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,09 mmol/l (IC 95% : -0,139; -0,047) pour l'aripiprazole et de -0,06 mmol/l (IC 95% : -0,116 ; -0,012) pour le placebo.

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I:

Dans deux études cliniques de 3 semaines à doses flexibles en monothérapie, contrôlées *versus* placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, l'aripiprazole a montré une efficacité supérieure au placebo dans la réduction des symptômes maniaques sur 3 semaines. Ces études cliniques incluaient des patients avec ou sans caractéristiques psychotiques et avec ou sans cycle rapide.

Dans une étude clinique de 3 semaines à dose fixe en monothérapie, contrôlée *versus* placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, l'aripiprazole n'a pas réussi à démontrer une efficacité supérieure au placebo.

Dans deux études cliniques de 12 semaines en monothérapie contrôlées *versus* placebo et *versus* substance active chez des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I avec ou sans caractéristiques psychotiques, l'aripiprazole a montré une efficacité supérieure au placebo à la 3^{ème} semaine et un maintien de l'efficacité comparable au lithium ou à l'halopéridol à la 12^{ème} semaine. L'aripiprazole a également montré une proportion comparable de patients en rémission symptomatique de la manie par rapport au lithium ou à l'halopéridol à la 12^{ème} semaine.

Dans une étude clinique de 6 semaines contrôlée *versus* placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, avec ou sans caractéristiques psychotiques qui étaient partiellement non répondeurs au lithium ou au valproate en monothérapie pendant 2 semaines à des taux sériques thérapeutiques, l'association d'aripiprazole eu pour effet une efficacité supérieure au lithium ou au valproate en monothérapie sur la réduction des symptômes maniaques.

Dans une étude clinique de 26 semaines contrôlée *versus* placebo, suivie d'une phase d'extension de 74 semaines, chez des patients maniaques arrivés au stade de rémission sous aripiprazole pendant une

phase de stabilisation, avant la randomisation, aripiprazole a montré une supériorité par rapport au placebo dans la prévention des récurrence bipolaires, principalement en prévenant les récurrences d'épisodes maniaques mais n'a pas réussi à montrer une supériorité sur le placebo dans la prévention des récurrences des épisodes dépressifs.

Lors d'un essai contrôlé *versus* placebo, sur 52 semaines, mené chez des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I ayant atteint une rémission prolongée (scores totaux Y-MRS and MADRS ≤ 12) sous aripiprazole (10 mg/jour à 30 mg/jour) en association au lithium ou au valproate pendant 12 semaines consécutives, l'association à l'aripiprazole a démontré une supériorité sur le placebo avec une diminution de risque de 46% (*hazard ratio* de 0,54) dans la prévention des récurrences bipolaires et une diminution de risque de 65% (*hazard ratio* de 0,35) dans la prévention des récurrences d'épisodes maniaques comparé au placebo en association.

L'aripiprazole en association a démontré une supériorité sur le placebo sur le score CGI-BP de sévérité de la maladie (manie), critère d'évaluation secondaire.

Dans cet essai, les investigateurs ont assigné aux patients, en ouvert, soit du lithium soit du valproate en monothérapie, afin de déterminer une non-réponse partielle. Les patients étaient stabilisés pendant au moins 12 semaines consécutives avec l'association aripiprazole et le même thymorégulateur.

Les patients stabilisés ont ensuite été randomisés afin de continuer le même thymorégulateur avec l'aripiprazole ou le placebo en double-aveugle. Quatre sous-groupes de thymorégulateurs ont été évalués pendant la phase randomisée : aripiprazole + lithium; aripiprazole + valproate; placebo + lithium; placebo + valproate.

Les taux Kaplan-Meier pour la récurrence de tout épisode d'humeur dans le bras des traitements en association étaient de 16% pour aripiprazole + lithium et de 18% pour aripiprazole + valproate comparés à 45% pour placebo + lithium et de 19% pour placebo + valproate.

Population pédiatrique:

Schizophrénie chez l'adolescent :

Dans un essai de 6 semaines contre placebo mené chez 302 patients adolescents schizophrènes (âgés de 13 à 17 ans), présentant des symptômes positifs ou négatifs, l'aripiprazole a été associé à une amélioration statistiquement significative des symptômes psychotiques supérieure au placebo.

Dans une sous-analyse de patients adolescents âgés de 15 à 17 ans, représentant 74% de la population totale incluse, le maintien de l'effet a été observé sur l'essai d'extension de 26 semaines en ouvert.

Episodes maniaques dans troubles bipolaires de type I chez l'enfant et l'adolescent :

L'aripiprazole a été étudié lors d'un essai de 30 semaines contrôlé *versus* placebo conduit chez 296 enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans), atteints de troubles bipolaires de type I avec des épisodes maniaques ou mixtes accompagnés ou non de caractéristiques psychotiques selon les critères du DSM-IV, et présentant un score YMRS initial ≥ 20 . Parmi les patients inclus dans l'analyse principale d'efficacité, 139 patients présentaient un diagnostic de TDAH associé.

L'aripiprazole a montré une supériorité dans l'évolution du score total YMRS aux 4^{ème} et 12^{ème} semaines par rapport au placebo. Dans une analyse post-hoc, l'amélioration par rapport au placebo a été plus marquée chez les patients présentant une comorbidité de TDAH comparé au groupe sans TDAH, alors qu'il n'y avait pas de différence avec le placebo. L'effet sur la prévention des récurrences n'a pas été établi.

Tableau 1 : Amélioration moyenne du score YMRS initial par pathologie psychiatrique associée

Avec pathologie psychiatrique associée	Semaine 4	Semaine 12	TDAH	Semaine 4	Semaine 12
Abilify 10 mg (n=48)	14,9	15,1	Abilify 10 mg (n=44)	15,2	15,6
Abilify 30 mg (n=51)	16,7	16,9	Abilify 30 mg (n=48)	15,9	16,7

Tableau 1 : Amélioration moyenne du score YMRS initial par pathologie psychiatrique associée

Placebo (n=52) ^a	7,0	8,2	Placebo (n=47) ^b	6,3	7,0
Sans pathologie psychiatrique associée	Semaine 4	Semaine 12	Sans TDAH	Semaine 4	Semaine 12
Abilify 10 mg (n=27)	12,8	15,9	Abilify 10 mg (n=37)	12,7	15,7
Abilify 30 mg (n=25)	15,3	14,7	Abilify 30 mg (n=30)	14,6	13,4
Placebo (n=18)	9,4	9,7	Placebo (n=25)	9,9	10,0

^an=51 à la 4^{ème} semaine

^bn=46 à la 4^{ème} semaine

Les événements indésirables les plus fréquents survenus au cours du traitement chez les patients recevant 30 mg d'aripiprazole étaient les troubles extrapyramidaux (28,3%), la somnolence (27,3%), les céphalées (23,2%) et les nausées (14,1%). La prise moyenne de poids dans un intervalle de traitement de 30 semaines était de 2,9 kg comparé à 0,98 kg chez les patients traités par le placebo.

Irritabilité associée à un trouble autistique chez les patients pédiatriques (voir rubrique 4.2): l'aripiprazole a été étudié chez des patients âgés de 6 à 17 ans à travers 2 études de 8 semaines, contrôlées *versus* placebo [l'une à dose flexible (2-15 mg/jour) et l'autre à dose fixe (5, 10 ou 15 mg/jour)] et une étude en ouvert de 52 semaines. La dose initiale était de 2 mg/jour, augmentée à 5 mg/jour au bout d'une semaine, puis augmentée par paliers hebdomadaires de 5 mg/jour jusqu'à atteindre la dose requise. Plus de 75% des patients avaient un âge inférieur à 13 ans. L'aripiprazole a démontré une supériorité statistiquement significative comparativement au placebo sur la sous-échelle "irritabilité" de l'échelle Aberrant Behaviour Checklist. Néanmoins, la pertinence clinique de ces résultats n'a pas été établie. Le profil de tolérance incluait l'évaluation de la prise de poids et des modifications des taux de prolactine. La durée de l'étude de tolérance à long terme était limitée à 52 semaines. Dans les études poolées, l'incidence des taux plasmatiques bas de prolactine chez les filles (<3 ng/ml) et les garçons (<2 ng/ml), dans le groupe des patients traités par aripiprazole, était respectivement de 27/46 (58,7%) et 258/298 (86,6%). Dans les études contrôlées *versus* placebo, la prise moyenne de poids était de 0,4 kg pour le bras placebo et de 1,6 kg pour le bras aripiprazole.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ABILIFY dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires affectifs (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption:

L'aripiprazole est bien absorbé avec un pic plasmatique atteint dans les 3–5 heures après administration. L'aripiprazole subit un métabolisme pré-systémique minime. La biodisponibilité orale absolue du comprimé est de 87%. Un repas riche en graisses n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Distribution:

L'aripiprazole est largement distribué dans l'organisme avec un volume apparent de distribution de 4,9 l/kg indiquant une distribution extravasculaire importante. Aux concentrations thérapeutiques, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole sont liés à plus de 99% aux protéines plasmatiques, et principalement à l'albumine.

Métabolisme:

L'aripiprazole est largement métabolisé par le foie, principalement par trois voies de biotransformation: la déhydrogénation, l'hydroxylation et la N-déalkylation. D'après les études *in vitro*, les enzymes CYP3A4 et CYP2D6 sont responsables de la déhydrogénation et de l'hydroxylation de l'aripiprazole, la N-déalkylation étant catalysée par le CYP3A4. L'aripiprazole est la principale entité présente dans la circulation systémique. A l'état d'équilibre, le métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, représente environ 40% de l'ASC de l'aripiprazole dans le plasma.

Élimination:

La demi-vie moyenne d'élimination de l'aripiprazole est d'environ 75 heures chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6 et d'environ 146 heures chez les métaboliseurs lents du CYP2D6.

La clairance corporelle totale de l'aripiprazole est de 0,7 ml/min/kg, et est principalement hépatique.

Après administration orale unique de ¹⁴C-aripiprazole, environ 27% de la radioactivité administrée a été retrouvée dans les urines et environ 60% dans les selles. Moins de 1% d'aripiprazole inchangé a été éliminé dans les urines et approximativement 18% a été retrouvé inchangé dans les selles.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole chez les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans était similaire à celle des adultes après correction des différences de poids corporels.

Patients âgés:

La pharmacocinétique de l'aripiprazole n'est pas différente chez les sujets âgés sains et les sujets adultes plus jeunes. De même, aucun effet détectable lié à l'âge n'a été trouvé lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients schizophrènes.

Sexe:

La pharmacocinétique de l'aripiprazole n'est pas différente chez les sujets sains de sexe masculin et ceux de sexe féminin. De même, aucun effet détectable lié au sexe n'a été trouvé lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients schizophrènes.

Fumeurs et origine ethnique:

L'analyse de population n'a pas révélé de différence cliniquement significative liée à l'origine ethnique ou d'effet lié au tabac sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Insuffisants rénaux:

Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole sont similaires chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les sujets sains jeunes.

Insuffisants hépatiques:

Une étude en dose unique chez des sujets présentant une cirrhose hépatique de différents degrés (Child-Pugh Classes A, B, et C) n'a pas montré d'effet significatif de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole. Toutefois, cette étude a inclus seulement 3 patients avec une cirrhose du foie de Classe C, ce qui est insuffisant pour conclure sur leur capacité métabolique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et de toxicité pour les fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des effets toxicologiquement significatifs ont été observés seulement à des doses ou à des expositions largement supérieures à la dose ou à l'exposition maximale chez l'homme, montrant que ces effets

étaient limités ou non significatifs en pratique clinique. Ces effets comprenaient une toxicité corticosurrénalienne dose-dépendante (accumulation de pigments de lipofuscine et/ou perte de cellules parenchymateuses) chez le rat après 104 semaines pour des doses allant de 20 à 60 mg/kg/jour (3 à 10 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme) et une augmentation des carcinomes corticosurrénaux et des complexes adénomes/carcinomes corticosurrénaux chez la rate pour une dose à 60 mg/kg/jour (10 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme). La plus haute exposition non oncogène chez la rate a été 7 fois l'exposition chez l'homme à la dose recommandée.

De plus, il a été observé une lithiase du cholédoque suite à la précipitation des dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile du singe après administration orale répétée de doses allant de 25 à 125 mg/kg/jour (1 à 3 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme ou 16 à 81 fois la dose maximale recommandée chez l'homme exprimée en mg/m²). Toutefois, les concentrations des dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile humaine à la dose la plus forte proposée, 30 mg par jour, étaient inférieures ou égales à 6% des concentrations biliaires retrouvées chez les singes inclus dans l'étude de 39 semaines et étaient bien en deçà (6%) de leurs limites de solubilité *in vitro*.

Dans des études à dose répétée menées chez le rat et le chien juvéniles, le profil toxicologique de l'aripiprazole était comparable à celui observé chez l'animal adulte et aucune neurotoxicité ou aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé.

L'aripiprazole a été considéré non génotoxique sur la base des résultats d'une batterie d'études standards de génotoxicité. L'aripiprazole n'a pas altéré la fertilité dans les études de toxicité de la reproduction. Une toxicité sur le développement, comprenant un retard dose-dépendant de l'ossification fœtale et d'éventuels effets tératogènes, a été observée chez les rats pour des doses correspondant à une exposition infra-thérapeutique (basée sur l'ASC) et chez les lapins pour des doses correspondant à une exposition égale à 3 et 11 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme. Une toxicité maternelle a été observée à des doses similaires à celles responsables de la toxicité sur le développement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Cellulose microcristalline
Hydroxypropylcellulose
Stéarate de magnésium

(E132) - indigotine (carmin d'indigo)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées prédécoupées en dose unitaire dans des étuis de 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House, Highbridge Estate, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1LX - Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/276/001-005

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 4 juin 2004

Date du dernier renouvellement: 4 juin 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ABILIFY 10 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 10 mg d'aripiprazole.

Excipient: 62,18 mg lactose par comprimé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Rectangulaire et rose, gravé "A-008" et "10" sur un côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ABILIFY est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans ou plus.

ABILIFY est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez l'adulte ayant présenté des épisodes à prédominance maniaques et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole (voir rubrique 5.1).

ABILIFY est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusque 12 semaines (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes :

Schizophrénie : la posologie initiale recommandée d'ABILIFY est de 10 ou 15 mg/jour avec une posologie d'entretien de 15 mg/jour, en une seule prise, pendant ou en dehors des repas.

ABILIFY est efficace dans un intervalle de doses allant de 10 à 30 mg/jour. Une augmentation de l'efficacité pour des doses supérieures à la dose quotidienne recommandée de 15 mg n'a pas été démontrée, toutefois certains patients peuvent bénéficier d'une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg.

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I : la posologie initiale recommandée pour ABILIFY est de 15 mg une fois par jour pendant ou en dehors des repas, en monothérapie ou en association (voir. rubrique 5.1). Certains patients peuvent recevoir une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg.

Prévention des récurrences des épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I : pour la prévention des récurrences d'épisodes maniaques chez des patients traités par aripiprazole en monothérapie ou en association, le traitement sera maintenu à la même dose. La posologie quotidienne

peut être adaptée, une réduction de dose pourra être considérée en fonction de l'état clinique du patient.

Population pédiatrique :

La schizophrénie chez l'adolescent âgé de 15 ans ou plus : la dose recommandée de ABILIFY est de 10 mg/jour administré lors d'un schéma en une fois par jour pendant ou en dehors des repas. Le traitement s'initie à la dose de 2 mg (en utilisant ABILIFY solution buvable 1 mg/ml) pendant deux jours, titrée à 5 mg pendant deux jours supplémentaires afin d'atteindre la posologie quotidienne recommandée de 10 mg. Selon les cas, les augmentations posologiques suivantes sont administrées par tranches de 5 mg, sans dépasser la posologie quotidienne maximale de 30 mg (voir rubrique 5.1).

ABILIFY est efficace entre 10 à 30 mg/jour. Une efficacité accrue à des doses supérieures à la dose quotidienne de 10 mg n'a pas été démontrée, même si chaque patient peut avoir un bénéfice à une dose plus élevée.

L'utilisation de ABILIFY n'est pas recommandée chez les patients schizophrènes de moins de 15 ans car les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité sont insuffisantes (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus : la dose recommandée de ABILIFY est de 10 mg/jour administré en une seule prise pendant ou en dehors des repas. Le traitement s'initie à la dose de 2 mg (en utilisant ABILIFY solution buvable 1 mg/ml) pendant 2 jours, titrée à 5 mg pendant 2 jours supplémentaires afin d'atteindre la posologie quotidienne recommandée de 10 mg.

La durée du traitement doit être aussi courte que nécessaire afin de contrôler les symptômes et ne doit pas dépasser 12 semaines. Une efficacité accrue à des doses supérieures à la dose quotidienne de 10 mg n'a pas été démontrée et une dose quotidienne de 30 mg a été associée à une augmentation substantielle de l'incidence des effets indésirables significatifs incluant les symptômes extrapyramidaux (SEP), la fatigue et la prise de poids (voir rubrique 4.8). Par conséquent, des doses supérieures à 10 mg/jour doivent être utilisées pour des cas exceptionnels et associées à une surveillance clinique étroite (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Les patients plus jeunes présentent un risque plus élevé de développer des événements indésirables associés à l'aripiprazole. Par conséquent, l'utilisation de ABILIFY n'est pas recommandée chez les patients de moins de 13 ans (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Irritabilité associée à un trouble autistique : la tolérance et l'efficacité de ABILIFY chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.1 mais aucune recommandation posologique ne peut être faite.

Insuffisants hépatiques: aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, les données disponibles sont insuffisantes pour établir des recommandations. L'administration doit se faire avec prudence chez ces patients. Cependant, la dose quotidienne maximale de 30 mg peut être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisants rénaux: aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

Patients âgés: l'efficacité d'ABILIFY dans le traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires de type I chez les patients âgés de 65 ans et plus n'a pas été établie. En raison d'une sensibilité plus grande de cette population, une dose initiale plus faible doit être envisagée lorsque des raisons cliniques le justifient (voir rubrique 4.4).

Sexe: aucune adaptation posologique n'est requise chez la femme par rapport à l'homme (voir rubrique 5.2).

Fumeurs: aucune adaptation posologique n'est requise chez les fumeurs compte tenu du métabolisme d'ABILIFY (voir rubrique 4.5).

Ajustements posologiques liés aux interactions:

Lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou du CYP2D6 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être réduite. Lorsque l'inhibiteur du CYP3A4 ou CYP2D6 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être augmentée (voir rubrique 4.5).

Lors de l'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être augmentée. Lorsque l'inducteur du CYP3A4 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être ramenée à la posologie recommandée (voir rubrique 4.5).

Mode d'administration

ABILIFY comprimés est à utiliser par voie orale.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lors d'un traitement antipsychotique, l'amélioration de l'état clinique du patient peut nécessiter plusieurs jours, voire plusieurs semaines. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant toute cette période.

La survenue d'un comportement suicidaire est inhérente aux psychoses et aux troubles de l'humeur et dans certains cas a été rapportée rapidement après l'initiation ou le changement du traitement antipsychotique, y compris avec un traitement par aripiprazole (voir rubrique 4.8). Une surveillance rapprochée des patients à haut risque doit accompagner le traitement antipsychotique. Les résultats d'une étude épidémiologique ont suggéré qu'il n'y avait pas d'augmentation de risque de comportements suicidaires avec l'aripiprazole par rapport aux autres antipsychotiques chez les patients présentant une schizophrénie ou un trouble bipolaire.

Troubles cardiovasculaires: l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients avec une pathologie cardiovasculaire connue (antécédent d'infarctus du myocarde ou de maladie cardiaque ischémique, insuffisance cardiaque, ou troubles de la conduction), une maladie cérébrovasculaire, toute pathologie pouvant favoriser une hypotension (déshydratation, hypovolémie, et traitement par des médicaments antihypertenseurs) ou une hypertension artérielle accélérée ou maligne.

Des cas d'événements thromboemboliques (ETE) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Comme les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque d'ETE, tous les facteurs de risque possibles d'ETE doivent être identifiés avant et pendant le traitement par ABILIFY et des mesures préventives doivent être prises.

Troubles de la conduction: dans les études cliniques avec l'aripiprazole, l'incidence de l'allongement du QT était comparable au placebo. Comme avec les autres antipsychotiques, l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients avec des antécédents familiaux d'allongement du QT.

Dyskinésie tardive: dans les études cliniques de durée inférieure ou égale à un an, menées préalablement à la mise sur le marché, les cas rapportés de dyskinésie survenue au cours du traitement par l'aripiprazole ont été peu fréquents. En cas d'apparition de signes et de symptômes de dyskinésie tardive chez un patient traité par ABILIFY, la réduction de la dose voire l'arrêt du traitement doivent

être envisagés. Ces symptômes peuvent provisoirement s'aggraver ou même survenir après l'arrêt du traitement.

Autres symptômes extrapyramidaux: dans les études cliniques en pédiatrie avec l'aripiprazole, des symptômes tels qu'une akathisie et qu'un parkinsonisme ont été observés. Si d'autres signes et symptômes extrapyramidaux apparaissent chez un patient traité par ABILIFY, une diminution de la posologie et une surveillance clinique étroite doivent être envisagées.

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN): le SMN est un syndrome potentiellement mortel associé aux traitements antipsychotiques. Dans les études cliniques menées préalablement à la mise sur le marché, de rares cas de SMN ont été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole. Les signes cliniques du SMN sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'altération des facultés mentales et des signes d'instabilité neurovégétative (instabilité du pouls ou de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et troubles du rythme cardiaque). Peuvent s'ajouter des signes tels que élévation des CPK, myoglobinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë. Cependant, une élévation des CPK et une rhabdomyolyse, pas nécessairement liées au SMN, ont également été rapportées. Si un patient présente des signes ou des symptômes évoquant un SMN, ou une hyperthermie inexplicée non accompagnée d'autres signes de SMN, tous les médicaments antipsychotiques y compris ABILIFY doivent être arrêtés.

Convulsions: dans les études cliniques menées préalablement à la mise sur le marché, des cas peu fréquents de convulsions ont été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole. Par conséquent, l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou présentant une pathologie comportant des convulsions associées.

Patients âgés présentant un état psychotique associé à une démence:

Augmentation de la mortalité: dans trois études cliniques aripiprazole contrôlées *versus* placebo (n=938; âge moyen: 82,4 ans; intervalle: 56-99 ans), chez des patients âgés présentant un état psychotique associé à une maladie d'Alzheimer, les patients traités par aripiprazole ont eu un risque de mortalité plus élevé comparativement au placebo. L'incidence des décès dans le groupe des patients traités par aripiprazole a été de 3,5% comparé à 1,7% dans le groupe placebo. Bien que les causes de décès étaient variées, la plupart de ces décès semblaient être soit d'origine cardiovasculaire (par exemple insuffisance cardiaque, mort subite) soit d'origine infectieuse (par exemple pneumonie).

Effets indésirables cérébrovasculaires: dans ces mêmes études cliniques, des effets indésirables cérébrovasculaires (par exemple accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire), dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez ces patients (âge moyen: 84 ans; intervalle: 78-88 ans). Dans ces études, les effets indésirables cérébrovasculaires ont été rapportés chez 1,3% des patients traités par aripiprazole comparativement à 0,6% des patients traités par placebo. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Néanmoins, dans l'étude à dose fixe, un effet dose-dépendant significatif a été observé dans la survenue des effets indésirables cérébrovasculaires chez les patients traités par aripiprazole.

ABILIFY n'est pas indiqué dans le traitement des états psychotiques associés à une démence.

Hyperglycémie et diabète: des cas d'hyperglycémie, parfois graves et associés à une acidocétose ou un coma, avec une issue fatale pour certains cas, ont été rapportés chez les patients traités par les médicaments antipsychotiques atypiques, y compris ABILIFY. L'obésité et les antécédents familiaux de diabète sont des facteurs de risque pouvant favoriser les complications. Dans les études cliniques menées avec aripiprazole, il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes aripiprazole et placebo, concernant l'incidence d'effets indésirables liés à une hyperglycémie (dont le diabète), ou concernant des valeurs anormales de la glycémie. Les données nécessaires à une estimation précise du risque de survenue d'effets indésirables liés à une hyperglycémie chez les patients traités par ABILIFY et par tout autre antipsychotique atypique, permettant une comparaison directe, ne sont pas disponibles. Les signes et symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et fatigue) doivent être recherchés chez les patients traités par antipsychotiques atypiques, y compris ABILIFY. Une surveillance régulière est recommandée afin de détecter toute anomalie de la glycémie chez les patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque pouvant favoriser le développement d'un diabète.

Hypersensibilité : comme avec d'autres médicaments, des réactions d'hypersensibilité à type de symptômes allergiques peuvent survenir avec l'aripiprazole (voir rubrique 4.8).

Prise de poids: la prise de poids est souvent observée chez les patients schizophrènes et des patients bipolaires ayant des épisodes maniaques en raison de comorbidités, de l'utilisation d'antipsychotiques connus pour entraîner des prises de poids et d'une mauvaise hygiène de vie, pouvant conduire à des complications graves. La prise de poids a été rapportée chez les patients traités par l'aripiprazole après sa commercialisation. Lorsqu'une prise de poids a été observée, il s'agissait généralement de patients qui présentaient des facteurs de risque significatifs tels qu'un antécédent de diabète, un trouble thyroïdien ou un adénome hypophysaire. Dans les études cliniques, l'aripiprazole n'a pas entraîné de prise de poids cliniquement significative chez l'adulte (voir rubrique 5.1). Dans des études cliniques chez des patients adolescents bipolaires au décours d'un épisode maniaque, une prise de poids a été associée à l'utilisation d'aripiprazole après 4 semaines de traitement. La prise de poids doit être surveillée chez les patients adolescents bipolaires lors d'épisodes maniaques. Si la prise de poids est cliniquement significative, une diminution de la posologie doit être envisagée (voir rubrique 4.8).

Dysphagie: des troubles de la motilité œsophagienne et des aspirations ont été associés à l'utilisation des traitements antipsychotiques, y compris ABILIFY. L'aripiprazole et les autres substances actives antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients à risque de pneumonie de déglutition.

Jeu pathologique : des cas de jeux pathologiques ont été rapportés chez des patients traités par ABILIFY après sa commercialisation, que ces patients aient ou non des antécédents de jeux pathologiques. Les patients ayant des antécédents de jeux pathologiques peuvent présenter un risque plus élevé et doivent être étroitement surveillés (voir rubrique 4.8).

Lactose: ABILIFY comprimés contient du lactose. Les patients atteints de maladies héréditaires rares telles que : intolérance au galactose, déficit en lactase ou malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Patient présentant un TDAH associé : malgré la fréquence élevée des troubles bipolaires de type I associés à un TDAH, les données cliniques de sécurité sont très limitées concernant l'utilisation concomitante d'ABILIFY et de psychostimulants ; ainsi, une extrême prudence doit être exercée lorsque ces médicaments sont co-administrés.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Du fait de son activité antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques, l'aripiprazole peut augmenter l'effet de certains antihypertenseurs.

Compte tenu des principaux effets de l'aripiprazole sur le système nerveux central, la prudence est recommandée lors de l'association avec l'alcool ou d'autres médicaments à action centrale ayant des effets indésirables qui se surajoutent à ceux de l'aripiprazole, telle que la sédation (voir rubrique 4.8).

La prudence s'impose en cas d'administration concomitante de l'aripiprazole avec des médicaments connus pour entraîner un allongement du QT ou un déséquilibre électrolytique.

Interactions potentielles ayant un effet sur ABILIFY:

La famotidine, antihistaminique H2 inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique, réduit le taux d'absorption de l'aripiprazole, mais cet effet n'est pas considéré comme cliniquement significatif.

L'aripiprazole est métabolisé par de multiples voies impliquant les enzymes CYP2D6 et CYP3A4 mais pas les enzymes CYP1A. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise chez les fumeurs.

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP2D6 (quinidine) a augmenté l'ASC de l'aripiprazole de 107%, alors que la C_{max} était inchangée. L'ASC et la C_{max} du métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, ont été diminuées respectivement de 32% et 47%. La dose prescrite d'ABILIFY doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'ABILIFY avec la quinidine. D'autres inhibiteurs puissants du CYP2D6, telles que la fluoxétine et la paroxétine, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose s'appliquent.

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP3A4 (le kétoconazole) a augmenté l'ASC et la C_{max} de l'aripiprazole respectivement de 63% et 37%. L'ASC et la C_{max} du déhydro-aripiprazole ont été augmentées respectivement de 77% et 43%. Chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut conduire à des concentrations plasmatiques plus élevées d'aripiprazole, comparativement aux métaboliseurs rapides du CYP2D6. L'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 avec ABILIFY n'est envisagée que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus. La dose prescrite d'ABILIFY doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'ABILIFY avec le kétoconazole. D'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que l'itraconazole et les antiprotéases, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose sont recommandées.

A l'arrêt du traitement de l'inhibiteur du CYP2D6 ou du CYP3A4, la dose d' ABILIFY doit être ramenée à la posologie utilisée avant l'initiation du traitement concomitant.

Lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs faibles du CYP3A4 (par exemple, le diltiazem ou l'escitalopram) ou du CYP2D6 avec ABILIFY, des augmentations modérées des concentrations de l'aripiprazole peuvent être attendues.

Lors de l'administration concomitante de carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC de l'aripiprazole sont diminuées respectivement de 68% et 73%, comparativement à l'aripiprazole (30 mg) administré seul. De la même façon, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC du déhydro-aripiprazole sont diminuées respectivement de 69% et 71% lors de l'administration concomitante avec la carbamazépine, comparativement à l'aripiprazole administré seul.

La dose d' ABILIFY doit être multipliée par deux lorsqu'ABILIFY est co-administré avec la carbamazépine. D'autres inducteurs puissants du CYP3A4, tels que rifampicine, rifabutine, phénytoïne, phénobarbital, primidone, efavirenz, névirapine et le millepertuis, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes augmentations de dose sont recommandées. A l'arrêt du traitement de l'inducteur puissant du CYP3A4, la dose d'ABILIFY doit être ramenée à la posologie recommandée.

Il n'a pas été observé de variation cliniquement significative des concentrations d'aripiprazole lorsque le valproate ou le lithium était administré de manière concomitante à l'aripiprazole.

Syndrome sérotoninergique : des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés chez des patients traités par l'aripiprazole et des signes et des symptômes pouvant être liés à un syndrome sérotoninergique peuvent survenir notamment en cas d'administration concomitante avec des médicaments sérotoninergiques tels que les ISRS/INSRS ou des médicaments connus pour augmenter les concentrations de l'aripiprazole (voir rubrique 4.8).

Effets potentiels d' ABILIFY sur les autres médicaments:

Dans les études cliniques, l'aripiprazole à des doses allant de 10 à 30 mg/jour n'a pas eu d'effet significatif sur le métabolisme des substrats du CYP2D6 (rapport dextrométhorphan/3-méthoxymorphinane), du 2C9 (warfarine), du 2C19 (omeprazole) et du 3A4 (dextrométhorphan). De plus, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole n'ont pas démontré de potentiel d'altération du

métabolisme dépendant du CYP1A2 *in vitro*. Par conséquent, il est peu probable que l'aripiprazole soit à l'origine d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives impliquant ces enzymes.

Il n'a pas été observé de variation cliniquement significative des concentrations de valproate, de lithium ou de lamotrigine lorsque l'aripiprazole était administré de manière concomitante au valproate, au lithium ou à la lamotrigine.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Aucune étude contrôlée spécifique n'a été réalisée avec l'aripiprazole chez la femme enceinte. Des anomalies congénitales ont été rapportées ; cependant, une relation de causalité avec l'aripiprazole n'a pas pu être établie. Les études chez l'animal n'ont pas pu exclure une toxicité potentielle sur le développement (voir rubrique 5.3). Les patientes doivent être averties de la nécessité d'informer leur médecin de toute grossesse ou désir de grossesse au cours du traitement par l'aripiprazole. En raison d'informations insuffisantes sur la tolérance chez l'homme et des interrogations suscitées par les études de reproduction chez l'animal, le médicament ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf si le bénéfice attendu justifie clairement le risque potentiel pour le fœtus.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont aripiprazole) pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque de réactions indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et de durée après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, trouble de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

L'aripiprazole est excrété dans le lait maternel. L'allaitement doit donc être déconseillé aux patientes en cours de traitement par l'aripiprazole.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Comme avec d'autres antipsychotiques, les patients doivent être mis en garde quant à l'utilisation de machines, y compris la conduite de véhicules à moteur, et ce, jusqu'au moment où il apparaît raisonnablement certain que l'aripiprazole n'entraîne pas ce type d'effet indésirable. Certains patients pédiatriques atteints de troubles bipolaires de type I présentent une incidence plus élevée de somnolence et de fatigue (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Adultes :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant les études cliniques contrôlées *versus* placebo sont akathisie et nausées, chacun apparaissant chez plus de 3% des patients traités avec l'aripiprazole par voie orale.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés plus fréquemment ($\geq 1/100$) que sous placebo, ou ont été identifiés comme des effets indésirables pouvant être cliniquement significatifs (*):

Les fréquences ci-dessous sont définies en utilisant la convention suivante : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$).

Affections psychiatriques
<i>Fréquent: agitation, insomnie, anxiété</i>
<i>Peu fréquent: dépression*</i>
Affections du système nerveux
<i>Fréquent: troubles extrapyramidaux, akathisie, tremblement, étourdissement, somnolence, sédation, céphalée</i>
Affections oculaires
<i>Fréquent: trouble de la vision</i>
Affections cardiaques
<i>Peu fréquent: tachycardie*</i>

Affections vasculaires <i>Peu fréquent: hypotension orthostatique*</i>
Affections gastro-intestinales <i>Fréquent: dyspepsie, vomissements, nausées, constipation, hypersécrétion salivaire</i>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration <i>Fréquent: fatigue</i>

Symptômes extrapyramidaux: *Schizophrénie* : dans une étude clinique contrôlée long-terme de 52 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux, comprenant parkinsonisme, akathisie, dystonie et dyskinésie, a été globalement plus faible chez les patients traités par l'aripiprazole (25,8%) comparativement aux patients traités par l'halopéridol (57,3%). Dans une étude clinique long terme de 26 semaines contrôlée *versus* placebo, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 19% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 13,1% chez les patients traités par le placebo. Dans une autre étude clinique contrôlée long terme de 26 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 14,8% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 15,1% chez les patients traités par l'olanzapine. *Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I* – dans une étude clinique contrôlée à 12 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 23,5% chez les patients traités par aripiprazole et de 53,3% chez les patients traités par halopéridol. Dans une autre étude clinique à 12 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 26,6% chez les patients traités par aripiprazole et 17,6% chez les patients traités par lithium. Dans l'étude clinique contrôlée *versus* placebo long terme à 26 semaines de phase de maintenance, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 18,2% chez les patients traités par aripiprazole et de 15,7% chez les patients traités par le placebo.

Dans les études cliniques contrôlées *versus* placebo, l'incidence d'akathisie chez les patients bipolaires était de 12,1% avec aripiprazole et de 3,2% avec placebo. Chez les patients schizophrènes, l'incidence d'akathisie était de 6,2% avec aripiprazole et de 3,0% avec placebo.

Dystonie : *Effet de classe* : des symptômes de dystonie, contractions anormales prolongées d'un groupe musculaire ont été rapportés chez des patients prédisposés durant les premiers jours de traitement. Les symptômes dystoniques incluent : spasme des muscles de la nuque, progressant parfois vers une oppression de la gorge, une difficulté à avaler, une difficulté à respirer et/ou une protrusion de la langue. Alors que ces symptômes peuvent survenir à faibles doses, ils ont été rapportés plus fréquemment et avec une plus grande sévérité avec des antipsychotiques de première génération de forte puissance et à plus fortes doses. Un risque élevé de dystonie aiguë a été observé dans des groupes d'hommes et de jeunes.

Parmi les patients ayant présenté des variations des paramètres biologiques standards et lipidiques pouvant être cliniquement significatives (voir rubrique 5.1), il n'a pas été observé de différence importante de leur état clinique entre le groupe aripiprazole et le groupe placebo. Des élévations des CPK (créatine-phosphokinase), généralement transitoires et asymptomatiques, ont été observées chez 3,5% des patients traités par l'aripiprazole et chez 2,0% des patients traités par le placebo.

Autres données:

Des effets indésirables connus pour être associés aux traitements antipsychotiques ont également été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole (syndrome malin des neuroleptiques, dyskinésies tardives, convulsions, effets indésirables cérébrovasculaires et augmentation de la mortalité chez les patients âgés souffrant de démence, hyperglycémie et diabète) (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique:

Schizophrénie chez les adolescents âgés de 15 ans et plus :

Dans un essai clinique à court terme contre placebo mené chez 302 adolescents schizophrènes (âgés de 13 à 17 ans), la fréquence et la nature des effets indésirables étaient similaires à celles des adultes, à l'exception des réactions suivantes qui ont été rapportées plus fréquemment chez les adolescents sous aripiprazole que chez les adultes sous aripiprazole (et plus fréquemment que sous placebo) : somnolence/sédation et trouble extrapyramidal ont été très fréquents ($\geq 1/10$), sécheresse de la bouche,

augmentation de l'appétit et hypotension orthostatique ont été fréquemment rapportés ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Le profil de tolérance lors d'un essai d'extension, en ouvert, sur 26 semaines était similaire à celui observé lors de l'essai à court terme contre placebo.

L'analyse poolée d'une population d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, exposée au produit sur des périodes allant jusqu'à 2 ans, révèle une incidence de prolactine plasmatique basse chez les filles (< 3 ng/ml) et les garçons (< 2 ng/ml) de 29,5% et 48,3%, respectivement.

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans et plus :

La fréquence et la nature des effets indésirables chez les adolescents atteints de troubles bipolaires de type I étaient similaires à celles observées chez les adultes, à l'exception des réactions suivantes : très fréquemment ($\geq 1/10$) somnolence (23,0%), troubles extrapyramidaux (18,4%), akathisie (16,0%) et fatigue (11,8%) ; fréquemment ($\geq 1/100$, $< 1/10$) douleur abdominale supérieure, augmentation de la fréquence cardiaque, prise de poids, augmentation de l'appétit, contractions musculaires et dyskinésie.

Les effets indésirables suivants avaient une relation effet-dose possible : troubles extrapyramidaux (l'incidence était de 9,1% à une posologie de 10 mg, 28,8% à une posologie de 30 mg et 1,7% pour le placebo) ; et akathisie (l'incidence était de 12,1% à une posologie de 10 mg, 20,3% à une posologie de 30 mg et 1,7% pour le placebo).

Les variations moyennes de poids chez l'adolescent présentant des troubles bipolaires de type I après 12 et 30 semaines de traitement étaient respectivement de 2,4 kg et 5,8 kg avec l'aripiprazole et de 0,2 kg et 2,3 kg avec le placebo.

Dans la population pédiatrique, une somnolence et une fatigue ont été observés plus fréquemment chez les patients atteints de troubles bipolaires par rapport à ceux atteints de schizophrénie.

Dans la population pédiatrique atteinte de troubles bipolaires (patients âgés de 10 à 17 ans), exposée au produit sur des périodes allant jusqu'à 30 semaines, l'incidence des taux plasmatiques bas de prolactine était de 28,0% chez les filles (< 3 ng/ml) et de 53,3% chez les garçons (< 2 ng/ml).

Effets indésirables rapportés après la commercialisation:

Les effets indésirables suivants ont été rapportés, après la commercialisation. La fréquence de ces effets est considérée inconnue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique:	leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire:	réactions allergiques (par exemple réaction anaphylactique, œdème de Quincke comprenant gonflement de la langue, œdème de la langue, œdème de la face, prurit ou urticaire)
Affections endocrines:	hyperglycémie, diabète mellitus, diabète acidocétosique, coma diabétique hyperosmolaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition:	prise de poids, perte de poids, anorexie, hyponatrémie
Affections psychiatriques:	agitation, nervosité, jeu pathologique ; tentative de suicide, idées suicidaires, suicide accompli (voir. rubrique 4.4.)
Affections du système nerveux:	troubles de l'élocution, syndrome malin des neuroleptiques (SMN), grand mal épileptique, syndrome sérotoninergique
Affections cardiaques:	allongement du QT, arythmie ventriculaire, mort subite inexplicée, arrêt cardiaque, torsades de pointes, bradycardie

Affections vasculaires:	syncope, hypertension, évènement thromboembolique (incluant embolie pulmonaire et thrombose veineuse)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinal:	spasmes oropharyngé, spasme laryngé, pneumonie de déglutition
Affections gastro-intestinales:	pancréatite, dysphagie, gêne au niveau de l'abdomen, gêne au niveau de l'estomac, diarrhée
Affections hépatobiliaires:	insuffisance hépatique, ictère, hépatite, augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation de la gamma glutamyl transférase (GGT), augmentation des phosphatases alcalines
Affections de la peau et du tissu sous-cutané:	rash, réaction de photosensibilité, alopecie, hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques:	rhabdomyolyse, myalgie, raideur
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales:	syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir section 4.6)
Affections du rein et des voies urinaires:	incontinence urinaire, rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein:	priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration:	trouble de la régulation de la température (par exemple hypothermie, fièvre), douleur thoracique, œdème périphérique
Investigations:	augmentation de la Créatinine Phosphokinase, augmentation de la glycémie, variation de la glycémie, augmentation de l'hémoglobine glycosylée

4.9 Surdosage

Dans les études cliniques et après la commercialisation, les surdosages aigus, accidentels ou intentionnels, avec l'aripiprazole seul à des doses allant jusqu'à 1260 mg ont été rapportés chez les patients adultes, sans issue fatale. Les signes et symptômes potentiellement importants qui ont été observés comprenaient une léthargie, une augmentation de la pression artérielle, une somnolence, une tachycardie, des nausées et vomissements et la diarrhée. De plus, des cas de surdosage accidentels avec l'aripiprazole seul (à des doses allant jusqu'à 195 mg) ont été rapportés chez des enfants, sans issue fatale. Les signes et symptômes cliniques potentiellement graves qui ont été rapportés comprenaient la somnolence, une perte de connaissance transitoire et des symptômes extrapyramidaux.

La prise en charge du surdosage est essentiellement symptomatique, par le maintien de la fonction respiratoire, d'une oxygénation et d'une ventilation, et par la prise en charge des symptômes. La possibilité d'une intoxication polymédicamenteuse doit être envisagée. Par conséquent, une surveillance cardiovasculaire doit être instaurée immédiatement et doit comprendre un enregistrement de l'électrocardiogramme en continu pour déceler d'éventuelles arythmies. Après tout surdosage

confirmé ou suspecté avec l'aripiprazole, une surveillance médicale étroite et cardiovasculaire doivent être poursuivies jusqu'à la guérison du patient.

L'administration de 50 g de charbon activé, une heure après l'administration d'aripiprazole, a diminué la C_{max} de l'aripiprazole d'environ 41% et l'ASC d'environ 51%, ce qui suggère que le charbon peut être efficace pour le traitement du surdosage.

Bien qu'il n'y ait pas d'information concernant l'intérêt de l'hémodialyse dans le traitement d'un surdosage avec l'aripiprazole, il est peu probable que l'hémodialyse soit utile pour la prise en charge du surdosage puisque l'aripiprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: autres antipsychotiques, code ATC: N05AX12

L'efficacité de l'aripiprazole dans la schizophrénie et dans les troubles bipolaires de type I pourrait être due à l'association de son activité agoniste partiel sur le récepteur dopaminergique D2 et sérotoninergique 5-HT1a et de son activité antagoniste sur le récepteur sérotoninergique 5-HT2a. L'aripiprazole a montré des propriétés antagonistes dans des modèles animaux d'hyperactivité dopaminergique et des propriétés agonistes dans des modèles animaux d'hypoactivité dopaminergique. L'aripiprazole a montré une grande affinité *in vitro* pour les récepteurs dopaminergiques D2 et D3, sérotoninergiques 5-HT1a et 5-HT2a, et une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D4, sérotoninergiques 5-HT2c et 5-HT7, α_1 -adrénergiques et histaminiques H1. L'aripiprazole a également montré une affinité modérée pour le site de recapture de la sérotonine et pas d'affinité notable pour les récepteurs muscariniques. Une interaction avec des récepteurs autres que les sous-types dopaminergiques et sérotoninergiques peut expliquer certains autres effets cliniques de l'aripiprazole. Dans une étude de tomographie par émission de positron chez le volontaire sain, utilisant des doses allant de 0,5 à 30 mg administrées en une prise quotidienne pendant deux semaines, l'aripiprazole a entraîné une réduction dose-dépendante de la liaison du ^{11}C -raclopride (un ligand du récepteur D2/D3) au niveau du noyau caudé et du putamen.

Informations complémentaires sur les études cliniques chez l'adulte:

Schizophrénie:

Dans trois études court terme (4 à 6 semaines) contrôlées *versus* placebo portant sur 1.228 patients adultes schizophrènes présentant des symptômes positifs ou négatifs, l'aripiprazole a montré une amélioration significativement plus importante des symptômes psychotiques comparativement au placebo.

Chez les patients adultes ayant initialement répondu au traitement, ABILIFY a démontré son efficacité à maintenir cette amélioration clinique au long cours. Dans une étude contrôlée *versus* halopéridol, le pourcentage de patients répondeurs avec maintien de la réponse au traitement à 52 semaines était similaire dans les deux groupes (aripiprazole 77% et halopéridol 73%). Le pourcentage total de patients ayant terminés l'étude était significativement plus élevé chez les patients sous aripiprazole (43%) que chez les patients sous halopéridol (30%). Les scores des échelles utilisées comme critères secondaires, comprenant l'échelle PANSS et l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS), ont montré une amélioration sous aripiprazole significativement plus importante que sous halopéridol.

Dans une étude contrôlée *versus* placebo de 26 semaines chez des patients adultes schizophrènes stabilisés, la réduction du taux de rechute a été significativement plus importante dans le groupe aripiprazole (34%) par rapport au groupe placebo (57%).

Prise de poids :

Dans les études cliniques, l'aripiprazole n'a pas provoqué de prise de poids cliniquement significative. Dans une étude internationale de 26 semaines en double aveugle et contrôlée *versus* olanzapine, ayant porté sur 314 patients adultes schizophrènes et dont le critère principal était la prise de poids, les patients ayant eu une prise de poids d'au moins 7% (c'est à dire une prise de poids d'au moins 5,6 kg pour un poids moyen à l'inclusion d'environ 80,5 kg) étaient significativement moins nombreux sous aripiprazole (N= 18, ou 13% des patients évaluables), comparativement à l'olanzapine (N= 45, ou 33% des patients évaluables).

Paramètres lipidiques :

Dans une analyse poolée des études cliniques contrôlées *versus* placebo chez l'adulte sur les paramètres lipidiques, il n'a pas été démontré que l'aripiprazole entraînait des modifications cliniquement significatives du taux de cholestérol total, de triglycérides, d'HDL et de LDL.

- Cholestérol total : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 5,18 mmol/l) à un niveau élevé (\geq 6,22 mmol/l) était de 2,5% pour l'aripiprazole et de 2,8% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,15 mmol/l (IC 95% : -0,182; -0,115) pour l'aripiprazole et de -0,11 mmol/l (IC 95% : -0,148 ; -0,066) pour le placebo.

- Triglycérides à jeun : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 1,69 mmol/l) à un niveau élevé (\geq 2,26 mmol/l) était de 7,4% pour aripiprazole et de 7,0% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,11 mmol/l (IC 95% : -0,182 ; -0,046) pour l'aripiprazole et de -0,07 mmol/l (IC 95% : -0,148 ; 0,007) pour le placebo.

- HDL : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (\geq 1,04 mmol/l) à un niveau bas (<1,04 mmol/l) était de 11,4% pour l'aripiprazole et de 12,5% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,03 mmol/l (IC 95% : -0,046; -0,017) pour l'aripiprazole et de -0,04 mmol/l (IC 95% : -0,056 ; -0,022) pour le placebo.

- LDL à jeun : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 2,59 mmol/l) à un niveau élevé (\geq 4,14 mmol/l) était de 0,6% pour l'aripiprazole et de 0,7% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,09 mmol/l (IC 95% : -0,139; -0,047) pour l'aripiprazole et de -0,06 mmol/l (IC 95% : -0,116 ; -0,012) pour le placebo.

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I:

Dans deux études cliniques de 3 semaines à doses flexibles en monothérapie, contrôlées *versus* placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, l'aripiprazole a montré une efficacité supérieure au placebo dans la réduction des symptômes maniaques sur 3 semaines. Ces études cliniques incluaient des patients avec ou sans caractéristiques psychotiques et avec ou sans cycle rapide.

Dans une étude clinique de 3 semaines à dose fixe en monothérapie, contrôlée *versus* placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, l'aripiprazole n'a pas réussi à démontrer une efficacité supérieure au placebo.

Dans deux études cliniques de 12 semaines en monothérapie contrôlées *versus* placebo et *versus* substance active chez des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I avec ou sans caractéristiques psychotiques, l'aripiprazole a montré une efficacité supérieure au placebo à la 3^{ème} semaine et un maintien de l'efficacité comparable au lithium ou à l'halopéridol à la 12^{ème} semaine. L'aripiprazole a également montré une proportion comparable de patients en rémission symptomatique de la manie par rapport au lithium ou à l'halopéridol à la 12^{ème} semaine.

Dans une étude clinique de 6 semaines contrôlée *versus* placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, avec ou sans caractéristiques psychotiques qui étaient partiellement non répondeurs au lithium ou au valproate en monothérapie pendant 2 semaines à des taux sériques thérapeutiques, l'association d'aripiprazole eu pour effet une efficacité supérieure au lithium ou au valproate en monothérapie sur la réduction des symptômes maniaques.

Dans une étude clinique de 26 semaines contrôlée *versus* placebo, suivie d'une phase d'extension de 74 semaines, chez des patients maniaques arrivés au stade de rémission sous aripiprazole pendant une

phase de stabilisation, avant la randomisation, aripiprazole a montré une supériorité par rapport au placebo dans la prévention des récurrence bipolaires, principalement en prévenant les récurrences d'épisodes maniaques mais n'a pas réussi à montrer une supériorité sur le placebo dans la prévention des récurrences des épisodes dépressifs.

Lors d'un essai contrôlé *versus* placebo, sur 52 semaines, mené chez des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I ayant atteint une rémission prolongée (scores totaux Y-MRS and MADRS ≤ 12) sous aripiprazole (10 mg/jour à 30 mg/jour) en association au lithium ou au valproate pendant 12 semaines consécutives, l'association à l'aripiprazole a démontré une supériorité sur le placebo avec une diminution de risque de 46% (*hazard ratio* de 0,54) dans la prévention des récurrences bipolaires et une diminution de risque de 65% (*hazard ratio* de 0,35) dans la prévention des récurrences d'épisodes maniaques comparé au placebo en association.

L'aripiprazole en association a démontré une supériorité sur le placebo sur le score CGI-BP de sévérité de la maladie (manie), critère d'évaluation secondaire.

Dans cet essai, les investigateurs ont assigné aux patients, en ouvert, soit du lithium soit du valproate en monothérapie, afin de déterminer une non-réponse partielle. Les patients étaient stabilisés pendant au moins 12 semaines consécutives avec l'association aripiprazole et le même thymorégulateur.

Les patients stabilisés ont ensuite été randomisés afin de continuer le même thymorégulateur avec l'aripiprazole ou le placebo en double-aveugle. Quatre sous-groupes de thymorégulateurs ont été évalués pendant la phase randomisée : aripiprazole + lithium; aripiprazole + valproate; placebo + lithium; placebo + valproate.

Les taux Kaplan-Meier pour la récurrence de tout épisode d'humeur dans le bras des traitements en association étaient de 16% pour aripiprazole + lithium et de 18% pour aripiprazole + valproate comparés à 45% pour placebo + lithium et de 19% pour placebo + valproate.

Population pédiatrique:

Schizophrénie chez l'adolescent :

Dans un essai de 6 semaines contre placebo mené chez 302 patients adolescents schizophrènes (âgés de 13 à 17 ans), présentant des symptômes positifs ou négatifs, l'aripiprazole a été associé à une amélioration statistiquement significative des symptômes psychotiques supérieure au placebo.

Dans une sous-analyse de patients adolescents âgés de 15 à 17 ans, représentant 74% de la population totale incluse, le maintien de l'effet a été observé sur l'essai d'extension de 26 semaines en ouvert.

Episodes maniaques dans troubles bipolaires de type I chez l'enfant et l'adolescent :

L'aripiprazole a été étudié lors d'un essai de 30 semaines contrôlé *versus* placebo conduit chez 296 enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans), atteints de troubles bipolaires de type I avec des épisodes maniaques ou mixtes accompagnés ou non de caractéristiques psychotiques selon les critères du DSM-IV, et présentant un score YMRS initial ≥ 20 . Parmi les patients inclus dans l'analyse principale d'efficacité, 139 patients présentaient un diagnostic de TDAH associé.

L'aripiprazole a montré une supériorité dans l'évolution du score total YMRS aux 4^{ème} et 12^{ème} semaines par rapport au placebo. Dans une analyse post-hoc, l'amélioration par rapport au placebo a été plus marquée chez les patients présentant une comorbidité de TDAH comparé au groupe sans TDAH, alors qu'il n'y avait pas de différence avec le placebo. L'effet sur la prévention des récurrences n'a pas été établi.

Tableau 1 : Amélioration moyenne du score YMRS initial par pathologie psychiatrique associée

Avec pathologie psychiatrique associée	Semaine 4	Semaine 12	TDAH	Semaine 4	Semaine 12
Abilify 10 mg (n=48)	14,9	15,1	Abilify 10 mg (n=44)	15,2	15,6
Abilify 30 mg (n=51)	16,7	16,9	Abilify 30 mg (n=48)	15,9	16,7

Tableau 1 : Amélioration moyenne du score YMRS initial par pathologie psychiatrique associée

Placebo (n=52) ^a	7,0	8,2	Placebo (n=47) ^b	6,3	7,0
Sans pathologie psychiatrique associée	Semaine 4	Semaine 12	Sans TDAH	Semaine 4	Semaine 12
Abilify 10 mg (n=27)	12,8	15,9	Abilify 10 mg (n=37)	12,7	15,7
Abilify 30 mg (n=25)	15,3	14,7	Abilify 30 mg (n=30)	14,6	13,4
Placebo (n=18)	9,4	9,7	Placebo (n=25)	9,9	10,0

^an=51 à la 4^{ème} semaine

^bn=46 à la 4^{ème} semaine

Les événements indésirables les plus fréquents survenus au cours du traitement chez les patients recevant 30 mg d'aripiprazole étaient les troubles extrapyramidaux (28,3%), la somnolence (27,3%), les céphalées (23,2%) et les nausées (14,1%). La prise moyenne de poids dans un intervalle de traitement de 30 semaines était de 2,9 kg comparé à 0,98 kg chez les patients traités par le placebo.

Irritabilité associée à un trouble autistique chez les patients pédiatriques (voir rubrique 4.2): l'aripiprazole a été étudié chez des patients âgés de 6 à 17 ans à travers 2 études de 8 semaines, contrôlées *versus* placebo [l'une à dose flexible (2-15 mg/jour) et l'autre à dose fixe (5, 10 ou 15 mg/jour)] et une étude en ouvert de 52 semaines. La dose initiale était de 2 mg/jour, augmentée à 5 mg/jour au bout d'une semaine, puis augmentée par paliers hebdomadaires de 5 mg/jour jusqu'à atteindre la dose requise. Plus de 75% des patients avaient un âge inférieur à 13 ans. L'aripiprazole a démontré une supériorité statistiquement significative comparativement au placebo sur la sous-échelle "irritabilité" de l'échelle Aberrant Behaviour Checklist. Néanmoins, la pertinence clinique de ces résultats n'a pas été établie. Le profil de tolérance incluait l'évaluation de la prise de poids et des modifications des taux de prolactine. La durée de l'étude de tolérance à long terme était limitée à 52 semaines. Dans les études poolées, l'incidence des taux plasmatiques bas de prolactine chez les filles (<3 ng/ml) et les garçons (<2 ng/ml), dans le groupe des patients traités par aripiprazole, était respectivement de 27/46 (58,7%) et 258/298 (86,6%). Dans les études contrôlées *versus* placebo, la prise moyenne de poids était de 0,4 kg pour le bras placebo et de 1,6 kg pour le bras aripiprazole.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ABILIFY dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires affectifs (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption:

L'aripiprazole est bien absorbé avec un pic plasmatique atteint dans les 3–5 heures après administration. L'aripiprazole subit un métabolisme pré-systémique minime. La biodisponibilité orale absolue du comprimé est de 87%. Un repas riche en graisses n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Distribution:

L'aripiprazole est largement distribué dans l'organisme avec un volume apparent de distribution de 4,9 l/kg indiquant une distribution extravasculaire importante. Aux concentrations thérapeutiques, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole sont liés à plus de 99% aux protéines plasmatiques, et principalement à l'albumine.

Métabolisme:

L'aripiprazole est largement métabolisé par le foie, principalement par trois voies de biotransformation: la déhydrogénation, l'hydroxylation et la N-déalkylation. D'après les études *in vitro*, les enzymes CYP3A4 et CYP2D6 sont responsables de la déhydrogénation et de l'hydroxylation de l'aripiprazole, la N-déalkylation étant catalysée par le CYP3A4. L'aripiprazole est la principale entité présente dans la circulation systémique. A l'état d'équilibre, le métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, représente environ 40% de l'ASC de l'aripiprazole dans le plasma.

Élimination:

La demi-vie moyenne d'élimination de l'aripiprazole est d'environ 75 heures chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6 et d'environ 146 heures chez les métaboliseurs lents du CYP2D6.

La clairance corporelle totale de l'aripiprazole est de 0,7 ml/min/kg, et est principalement hépatique.

Après administration orale unique de ¹⁴C-aripiprazole, environ 27% de la radioactivité administrée a été retrouvée dans les urines et environ 60% dans les selles. Moins de 1% d'aripiprazole inchangé a été éliminé dans les urines et approximativement 18% a été retrouvé inchangé dans les selles.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole chez les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans était similaire à celle des adultes après correction des différences de poids corporels.

Patients âgés:

La pharmacocinétique de l'aripiprazole n'est pas différente chez les sujets âgés sains et les sujets adultes plus jeunes. De même, aucun effet détectable lié à l'âge n'a été trouvé lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients schizophrènes.

Sexe:

La pharmacocinétique de l'aripiprazole n'est pas différente chez les sujets sains de sexe masculin et ceux de sexe féminin. De même, aucun effet détectable lié au sexe n'a été trouvé lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients schizophrènes.

Fumeurs et origine ethnique:

L'analyse de population n'a pas révélé de différence cliniquement significative liée à l'origine ethnique ou d'effet lié au tabac sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Insuffisants rénaux:

Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole sont similaires chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les sujets sains jeunes.

Insuffisants hépatiques:

Une étude en dose unique chez des sujets présentant une cirrhose hépatique de différents degrés (Child-Pugh Classes A, B, et C) n'a pas montré d'effet significatif de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole. Toutefois, cette étude a inclus seulement 3 patients avec une cirrhose du foie de Classe C, ce qui est insuffisant pour conclure sur leur capacité métabolique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et de toxicité pour les fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des effets toxicologiquement significatifs ont été observés seulement à des doses ou à des expositions largement supérieures à la dose ou à l'exposition maximale chez l'homme, montrant que ces effets

étaient limités ou non significatifs en pratique clinique. Ces effets comprenaient une toxicité corticosurrénalienne dose-dépendante (accumulation de pigments de lipofuscine et/ou perte de cellules parenchymateuses) chez le rat après 104 semaines pour des doses allant de 20 à 60 mg/kg/jour (3 à 10 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme) et une augmentation des carcinomes corticosurrénaux et des complexes adénomes/carcinomes corticosurrénaux chez la rate pour une dose à 60 mg/kg/jour (10 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme). La plus haute exposition non oncogène chez la rate a été 7 fois l'exposition chez l'homme à la dose recommandée.

De plus, il a été observé une lithiase du cholédoque suite à la précipitation des dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile du singe après administration orale répétée de doses allant de 25 à 125 mg/kg/jour (1 à 3 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme ou 16 à 81 fois la dose maximale recommandée chez l'homme exprimée en mg/m²). Toutefois, les concentrations des dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile humaine à la dose la plus forte proposée, 30 mg par jour, étaient inférieures ou égales à 6% des concentrations biliaires retrouvées chez les singes inclus dans l'étude de 39 semaines et étaient bien en deçà (6%) de leurs limites de solubilité *in vitro*.

Dans des études à dose répétée menées chez le rat et le chien juvéniles, le profil toxicologique de l'aripiprazole était comparable à celui observé chez l'animal adulte et aucune neurotoxicité ou aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé.

L'aripiprazole a été considéré non génotoxique sur la base des résultats d'une batterie d'études standards de génotoxicité. L'aripiprazole n'a pas altéré la fertilité dans les études de toxicité de la reproduction. Une toxicité sur le développement, comprenant un retard dose-dépendant de l'ossification fœtale et d'éventuels effets tératogènes, a été observée chez les rats pour des doses correspondant à une exposition infra-thérapeutique (basée sur l'ASC) et chez les lapins pour des doses correspondant à une exposition égale à 3 et 11 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme. Une toxicité maternelle a été observée à des doses similaires à celles responsables de la toxicité sur le développement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Cellulose microcristalline
Hydroxypropylcellulose
Stéarate de magnésium

Oxyde ferrique rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées prédécoupées en dose unitaire dans des étuis de 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House, Highbridge Estate, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1LX - Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/276/006-010

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 4 juin 2004

Date du dernier renouvellement: 4 juin 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ABILIFY 15 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 15 mg d'aripiprazole.

Excipient: 57 mg lactose par comprimé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Rond et jaune, gravé "A-009" et "15" sur un côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ABILIFY est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans ou plus.

ABILIFY est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez l'adulte ayant présenté des épisodes à prédominance maniaques et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole (voir rubrique 5.1).

ABILIFY est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusque 12 semaines (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes :

Schizophrénie : la posologie initiale recommandée d'ABILIFY est de 10 ou 15 mg/jour avec une posologie d'entretien de 15 mg/jour, en une seule prise, pendant ou en dehors des repas.

ABILIFY est efficace dans un intervalle de doses allant de 10 à 30 mg/jour. Une augmentation de l'efficacité pour des doses supérieures à la dose quotidienne recommandée de 15 mg n'a pas été démontrée, toutefois certains patients peuvent bénéficier d'une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg.

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I : la posologie initiale recommandée pour ABILIFY est de 15 mg une fois par jour pendant ou en dehors des repas, en monothérapie ou en association (voir. rubrique 5.1). Certains patients peuvent recevoir une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg.

Prévention des récurrences des épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I : pour la prévention des récurrences d'épisodes maniaques chez des patients traités par aripiprazole en monothérapie ou en association, le traitement sera maintenu à la même dose. La posologie quotidienne

peut être adaptée, une réduction de dose pourra être considérée en fonction de l'état clinique du patient.

Population pédiatrique :

La schizophrénie chez l'adolescent âgé de 15 ans ou plus : la dose recommandée de ABILIFY est de 10 mg/jour administré lors d'un schéma en une fois par jour pendant ou en dehors des repas. Le traitement s'initie à la dose de 2 mg (en utilisant ABILIFY solution buvable 1 mg/ml) pendant deux jours, titrée à 5 mg pendant deux jours supplémentaires afin d'atteindre la posologie quotidienne recommandée de 10 mg. Selon les cas, les augmentations posologiques suivantes sont administrées par tranches de 5 mg, sans dépasser la posologie quotidienne maximale de 30 mg (voir rubrique 5.1).

ABILIFY est efficace entre 10 à 30 mg/jour. Une efficacité accrue à des doses supérieures à la dose quotidienne de 10 mg n'a pas été démontrée, même si chaque patient peut avoir un bénéfice à une dose plus élevée.

L'utilisation de ABILIFY n'est pas recommandée chez les patients schizophrènes de moins de 15 ans car les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité sont insuffisantes (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus : la dose recommandée de ABILIFY est de 10 mg/jour administré en une seule prise pendant ou en dehors des repas. Le traitement s'initie à la dose de 2 mg (en utilisant ABILIFY solution buvable 1 mg/ml) pendant 2 jours, titrée à 5 mg pendant 2 jours supplémentaires afin d'atteindre la posologie quotidienne recommandée de 10 mg.

La durée du traitement doit être aussi courte que nécessaire afin de contrôler les symptômes et ne doit pas dépasser 12 semaines. Une efficacité accrue à des doses supérieures à la dose quotidienne de 10 mg n'a pas été démontrée et une dose quotidienne de 30 mg a été associée à une augmentation substantielle de l'incidence des effets indésirables significatifs incluant les symptômes extrapyramidaux (SEP), la fatigue et la prise de poids (voir rubrique 4.8). Par conséquent, des doses supérieures à 10 mg/jour doivent être utilisées pour des cas exceptionnels et associées à une surveillance clinique étroite (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Les patients plus jeunes présentent un risque plus élevé de développer des événements indésirables associés à l'aripiprazole. Par conséquent, l'utilisation de ABILIFY n'est pas recommandée chez les patients de moins de 13 ans (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Irritabilité associée à un trouble autistique : la tolérance et l'efficacité de ABILIFY chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.1 mais aucune recommandation posologique ne peut être faite.

Insuffisants hépatiques: aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, les données disponibles sont insuffisantes pour établir des recommandations. L'administration doit se faire avec prudence chez ces patients. Cependant, la dose quotidienne maximale de 30 mg peut être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisants rénaux: aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

Patients âgés: l'efficacité d'ABILIFY dans le traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires de type I chez les patients âgés de 65 ans et plus n'a pas été établie. En raison d'une sensibilité plus grande de cette population, une dose initiale plus faible doit être envisagée lorsque des raisons cliniques le justifient (voir rubrique 4.4).

Sexe: aucune adaptation posologique n'est requise chez la femme par rapport à l'homme (voir rubrique 5.2).

Fumeurs: aucune adaptation posologique n'est requise chez les fumeurs compte tenu du métabolisme d'ABILIFY (voir rubrique 4.5).

Ajustements posologiques liés aux interactions:

Lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou du CYP2D6 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être réduite. Lorsque l'inhibiteur du CYP3A4 ou CYP2D6 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être augmentée (voir rubrique 4.5).

Lors de l'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être augmentée. Lorsque l'inducteur du CYP3A4 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être ramenée à la posologie recommandée (voir rubrique 4.5).

Mode d'administration

ABILIFY comprimés est à utiliser par voie orale.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lors d'un traitement antipsychotique, l'amélioration de l'état clinique du patient peut nécessiter plusieurs jours, voire plusieurs semaines. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant toute cette période.

La survenue d'un comportement suicidaire est inhérente aux psychoses et aux troubles de l'humeur et dans certains cas a été rapportée rapidement après l'initiation ou le changement du traitement antipsychotique, y compris avec un traitement par aripiprazole (voir rubrique 4.8). Une surveillance rapprochée des patients à haut risque doit accompagner le traitement antipsychotique. Les résultats d'une étude épidémiologique ont suggéré qu'il n'y avait pas d'augmentation de risque de comportements suicidaires avec l'aripiprazole par rapport aux autres antipsychotiques chez les patients présentant une schizophrénie ou un trouble bipolaire.

Troubles cardiovasculaires: l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients avec une pathologie cardiovasculaire connue (antécédent d'infarctus du myocarde ou de maladie cardiaque ischémique, insuffisance cardiaque, ou troubles de la conduction), une maladie cérébrovasculaire, toute pathologie pouvant favoriser une hypotension (déshydratation, hypovolémie, et traitement par des médicaments antihypertenseurs) ou une hypertension artérielle accélérée ou maligne.

Des cas d'évènements thromboemboliques (ETE) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Comme les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque d'ETE, tous les facteurs de risque possibles d'ETE doivent être identifiés avant et pendant le traitement par ABILIFY et des mesures préventives doivent être prises.

Troubles de la conduction: dans les études cliniques avec l'aripiprazole, l'incidence de l'allongement du QT était comparable au placebo. Comme avec les autres antipsychotiques, l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients avec des antécédents familiaux d'allongement du QT.

Dyskinésie tardive: dans les études cliniques de durée inférieure ou égale à un an, menées préalablement à la mise sur le marché, les cas rapportés de dyskinésie survenue au cours du traitement par l'aripiprazole ont été peu fréquents. En cas d'apparition de signes et de symptômes de dyskinésie tardive chez un patient traité par ABILIFY, la réduction de la dose voire l'arrêt du traitement doivent

être envisagés. Ces symptômes peuvent provisoirement s'aggraver ou même survenir après l'arrêt du traitement.

Autres symptômes extrapyramidaux: dans les études cliniques en pédiatrie avec l'aripiprazole, des symptômes tels qu'une akathisie et qu'un parkinsonisme ont été observés. Si d'autres signes et symptômes extrapyramidaux apparaissent chez un patient traité par ABILIFY, une diminution de la posologie et une surveillance clinique étroite doivent être envisagées.

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN): le SMN est un syndrome potentiellement mortel associé aux traitements antipsychotiques. Dans les études cliniques menées préalablement à la mise sur le marché, de rares cas de SMN ont été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole. Les signes cliniques du SMN sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'altération des facultés mentales et des signes d'instabilité neurovégétative (instabilité du pouls ou de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et troubles du rythme cardiaque). Peuvent s'ajouter des signes tels que élévation des CPK, myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë. Cependant, une élévation des CPK et une rhabdomyolyse, pas nécessairement liées au SMN, ont également été rapportées. Si un patient présente des signes ou des symptômes évoquant un SMN, ou une hyperthermie inexplicée non accompagnée d'autres signes de SMN, tous les médicaments antipsychotiques y compris ABILIFY doivent être arrêtés.

Convulsions: dans les études cliniques menées préalablement à la mise sur le marché, des cas peu fréquents de convulsions ont été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole. Par conséquent, l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou présentant une pathologie comportant des convulsions associées.

Patients âgés présentant un état psychotique associé à une démence:

Augmentation de la mortalité: dans trois études cliniques aripiprazole contrôlées *versus* placebo (n=938; âge moyen: 82,4 ans; intervalle: 56-99 ans), chez des patients âgés présentant un état psychotique associé à une maladie d'Alzheimer, les patients traités par aripiprazole ont eu un risque de mortalité plus élevé comparativement au placebo. L'incidence des décès dans le groupe des patients traités par aripiprazole a été de 3,5% comparé à 1,7% dans le groupe placebo. Bien que les causes de décès étaient variées, la plupart de ces décès semblaient être soit d'origine cardiovasculaire (par exemple insuffisance cardiaque, mort subite) soit d'origine infectieuse (par exemple pneumonie).

Effets indésirables cérébrovasculaires: dans ces mêmes études cliniques, des effets indésirables cérébrovasculaires (par exemple accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire), dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez ces patients (âge moyen: 84 ans; intervalle: 78-88 ans). Dans ces études, les effets indésirables cérébrovasculaires ont été rapportés chez 1,3% des patients traités par aripiprazole comparativement à 0,6% des patients traités par placebo. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Néanmoins, dans l'étude à dose fixe, un effet dose-dépendant significatif a été observé dans la survenue des effets indésirables cérébrovasculaires chez les patients traités par aripiprazole.

ABILIFY n'est pas indiqué dans le traitement des états psychotiques associés à une démence.

Hyperglycémie et diabète: des cas d'hyperglycémie, parfois graves et associés à une acidocétose ou un coma, avec une issue fatale pour certains cas, ont été rapportés chez les patients traités par les médicaments antipsychotiques atypiques, y compris ABILIFY. L'obésité et les antécédents familiaux de diabète sont des facteurs de risque pouvant favoriser les complications. Dans les études cliniques menées avec aripiprazole, il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes aripiprazole et placebo, concernant l'incidence d'effets indésirables liés à une hyperglycémie (dont le diabète), ou concernant des valeurs anormales de la glycémie. Les données nécessaires à une estimation précise du risque de survenue d'effets indésirables liés à une hyperglycémie chez les patients traités par ABILIFY et par tout autre antipsychotique atypique, permettant une comparaison directe, ne sont pas disponibles. Les signes et symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et fatigue) doivent être recherchés chez les patients traités par antipsychotiques atypiques, y compris ABILIFY. Une surveillance régulière est recommandée afin de détecter toute anomalie de la glycémie chez les patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque pouvant favoriser le développement d'un diabète.

Hypersensibilité : comme avec d'autres médicaments, des réactions d'hypersensibilité à type de symptômes allergiques peuvent survenir avec l'aripiprazole (voir rubrique 4.8).

Prise de poids: la prise de poids est souvent observée chez les patients schizophrènes et des patients bipolaires ayant des épisodes maniaques en raison de comorbidités, de l'utilisation d'antipsychotiques connus pour entraîner des prises de poids et d'une mauvaise hygiène de vie, pouvant conduire à des complications graves. La prise de poids a été rapportée chez les patients traités par l'aripiprazole après sa commercialisation. Lorsqu'une prise de poids a été observée, il s'agissait généralement de patients qui présentaient des facteurs de risque significatifs tels qu'un antécédent de diabète, un trouble thyroïdien ou un adénome hypophysaire. Dans les études cliniques, l'aripiprazole n'a pas entraîné de prise de poids cliniquement significative chez l'adulte (voir rubrique 5.1). Dans des études cliniques chez des patients adolescents bipolaires au décours d'un épisode maniaque, une prise de poids a été associée à l'utilisation d'aripiprazole après 4 semaines de traitement. La prise de poids doit être surveillée chez les patients adolescents bipolaires lors d'épisodes maniaques. Si la prise de poids est cliniquement significative, une diminution de la posologie doit être envisagée (voir rubrique 4.8).

Dysphagie: des troubles de la motilité œsophagienne et des aspirations ont été associés à l'utilisation des traitements antipsychotiques, y compris ABILIFY. L'aripiprazole et les autres substances actives antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients à risque de pneumonie de déglutition.

Jeu pathologique : des cas de jeux pathologiques ont été rapportés chez des patients traités par ABILIFY après sa commercialisation, que ces patients aient ou non des antécédents de jeux pathologiques. Les patients ayant des antécédents de jeux pathologiques peuvent présenter un risque plus élevé et doivent être étroitement surveillés (voir rubrique 4.8).

Lactose: ABILIFY comprimés contient du lactose. Les patients atteints de maladies héréditaires rares telles que : intolérance au galactose, déficit en lactase ou malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Patient présentant un TDAH associé : malgré la fréquence élevée des troubles bipolaires de type I associés à un TDAH, les données cliniques de sécurité sont très limitées concernant l'utilisation concomitante d'ABILIFY et de psychostimulants ; ainsi, une extrême prudence doit être exercée lorsque ces médicaments sont co-administrés.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Du fait de son activité antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques, l'aripiprazole peut augmenter l'effet de certains antihypertenseurs.

Compte tenu des principaux effets de l'aripiprazole sur le système nerveux central, la prudence est recommandée lors de l'association avec l'alcool ou d'autres médicaments à action centrale ayant des effets indésirables qui se surajoutent à ceux de l'aripiprazole, telle que la sédation (voir rubrique 4.8).

La prudence s'impose en cas d'administration concomitante de l'aripiprazole avec des médicaments connus pour entraîner un allongement du QT ou un déséquilibre électrolytique.

Interactions potentielles ayant un effet sur ABILIFY:

La famotidine, antihistaminique H2 inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique, réduit le taux d'absorption de l'aripiprazole, mais cet effet n'est pas considéré comme cliniquement significatif.

L'aripiprazole est métabolisé par de multiples voies impliquant les enzymes CYP2D6 et CYP3A4 mais pas les enzymes CYP1A. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise chez les fumeurs.

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP2D6 (quinidine) a augmenté l'ASC de l'aripiprazole de 107%, alors que la C_{max} était inchangée. L'ASC et la C_{max} du métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, ont été diminuées respectivement de 32% et 47%. La dose prescrite d'ABILIFY doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'ABILIFY avec la quinidine. D'autres inhibiteurs puissants du CYP2D6, telles que la fluoxétine et la paroxétine, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose s'appliquent.

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP3A4 (le kétoconazole) a augmenté l'ASC et la C_{max} de l'aripiprazole respectivement de 63% et 37%. L'ASC et la C_{max} du déhydro-aripiprazole ont été augmentées respectivement de 77% et 43%. Chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut conduire à des concentrations plasmatiques plus élevées d'aripiprazole, comparativement aux métaboliseurs rapides du CYP2D6. L'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 avec ABILIFY n'est envisagée que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus. La dose prescrite d'ABILIFY doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'ABILIFY avec le kétoconazole. D'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que l'itraconazole et les antiprotéases, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose sont recommandées.

A l'arrêt du traitement de l'inhibiteur du CYP2D6 ou du CYP3A4, la dose d' ABILIFY doit être ramenée à la posologie utilisée avant l'initiation du traitement concomitant.

Lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs faibles du CYP3A4 (par exemple, le diltiazem ou l'escitalopram) ou du CYP2D6 avec ABILIFY, des augmentations modérées des concentrations de l'aripiprazole peuvent être attendues.

Lors de l'administration concomitante de carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC de l'aripiprazole sont diminuées respectivement de 68% et 73%, comparativement à l'aripiprazole (30 mg) administré seul. De la même façon, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC du déhydro-aripiprazole sont diminuées respectivement de 69% et 71% lors de l'administration concomitante avec la carbamazépine, comparativement à l'aripiprazole administré seul.

La dose d' ABILIFY doit être multipliée par deux lorsqu'ABILIFY est co-administré avec la carbamazépine. D'autres inducteurs puissants du CYP3A4, tels que rifampicine, rifabutine, phénytoïne, phénobarbital, primidone, efavirenz, névirapine et le millepertuis, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes augmentations de dose sont recommandées. A l'arrêt du traitement de l'inducteur puissant du CYP3A4, la dose d'ABILIFY doit être ramenée à la posologie recommandée.

Il n'a pas été observé de variation cliniquement significative des concentrations d'aripiprazole lorsque le valproate ou le lithium était administré de manière concomitante à l'aripiprazole.

Syndrome sérotoninergique : des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés chez des patients traités par l'aripiprazole et des signes et des symptômes pouvant être liés à un syndrome sérotoninergique peuvent survenir notamment en cas d'administration concomitante avec des médicaments sérotoninergiques tels que les ISRS/INSRS ou des médicaments connus pour augmenter les concentrations de l'aripiprazole (voir rubrique 4.8).

Effets potentiels d' ABILIFY sur les autres médicaments:

Dans les études cliniques, l'aripiprazole à des doses allant de 10 à 30 mg/jour n'a pas eu d'effet significatif sur le métabolisme des substrats du CYP2D6 (rapport dextrométhorphan/3-méthoxymorphinane), du 2C9 (warfarine), du 2C19 (omeprazole) et du 3A4 (dextrométhorphan). De plus, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole n'ont pas démontré de potentiel d'altération du

métabolisme dépendant du CYP1A2 *in vitro*. Par conséquent, il est peu probable que l'aripiprazole soit à l'origine d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives impliquant ces enzymes.

Il n'a pas été observé de variation cliniquement significative des concentrations de valproate, de lithium ou de lamotrigine lorsque l'aripiprazole était administré de manière concomitante au valproate, au lithium ou à la lamotrigine.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Aucune étude contrôlée spécifique n'a été réalisée avec l'aripiprazole chez la femme enceinte. Des anomalies congénitales ont été rapportées ; cependant, une relation de causalité avec l'aripiprazole n'a pas pu être établie. Les études chez l'animal n'ont pas pu exclure une toxicité potentielle sur le développement (voir rubrique 5.3). Les patientes doivent être averties de la nécessité d'informer leur médecin de toute grossesse ou désir de grossesse au cours du traitement par l'aripiprazole. En raison d'informations insuffisantes sur la tolérance chez l'homme et des interrogations suscitées par les études de reproduction chez l'animal, le médicament ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf si le bénéfice attendu justifie clairement le risque potentiel pour le fœtus.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont aripiprazole) pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque de réactions indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et de durée après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, trouble de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

L'aripiprazole est excrété dans le lait maternel. L'allaitement doit donc être déconseillé aux patientes en cours de traitement par l'aripiprazole.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Comme avec d'autres antipsychotiques, les patients doivent être mis en garde quant à l'utilisation de machines, y compris la conduite de véhicules à moteur, et ce, jusqu'au moment où il apparaît raisonnablement certain que l'aripiprazole n'entraîne pas ce type d'effet indésirable. Certains patients pédiatriques atteints de troubles bipolaires de type I présentent une incidence plus élevée de somnolence et de fatigue (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Adultes :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant les études cliniques contrôlées *versus* placebo sont akathisie et nausées, chacun apparaissant chez plus de 3% des patients traités avec l'aripiprazole par voie orale.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés plus fréquemment ($\geq 1/100$) que sous placebo, ou ont été identifiés comme des effets indésirables pouvant être cliniquement significatifs (*):

Les fréquences ci-dessous sont définies en utilisant la convention suivante : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$).

Affections psychiatriques

<i>Fréquent: agitation, insomnie, anxiété</i>

<i>Peu fréquent: dépression*</i>

Affections du système nerveux

<i>Fréquent: troubles extrapyramidaux, akathisie, tremblement, étourdissement, somnolence, sédation, céphalée</i>

Affections oculaires

<i>Fréquent: trouble de la vision</i>

Affections cardiaques

<i>Peu fréquent: tachycardie*</i>

Affections vasculaires <i>Peu fréquent: hypotension orthostatique*</i>
Affections gastro-intestinales <i>Fréquent: dyspepsie, vomissements, nausées, constipation, hypersécrétion salivaire</i>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration <i>Fréquent: fatigue</i>

Symptômes extrapyramidaux: *Schizophrénie* : dans une étude clinique contrôlée long-terme de 52 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux, comprenant parkinsonisme, akathisie, dystonie et dyskinésie, a été globalement plus faible chez les patients traités par l'aripiprazole (25,8%) comparativement aux patients traités par l'halopéridol (57,3%). Dans une étude clinique long terme de 26 semaines contrôlée *versus* placebo, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 19% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 13,1% chez les patients traités par le placebo. Dans une autre étude clinique contrôlée long terme de 26 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 14,8% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 15,1% chez les patients traités par l'olanzapine. *Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I* – dans une étude clinique contrôlée à 12 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 23,5% chez les patients traités par aripiprazole et de 53,3% chez les patients traités par halopéridol. Dans une autre étude clinique à 12 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 26,6% chez les patients traités par aripiprazole et 17,6% chez les patients traités par lithium. Dans l'étude clinique contrôlée *versus* placebo long terme à 26 semaines de phase de maintenance, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 18,2% chez les patients traités par aripiprazole et de 15,7% chez les patients traités par le placebo.

Dans les études cliniques contrôlées *versus* placebo, l'incidence d'akathisie chez les patients bipolaires était de 12,1% avec aripiprazole et de 3,2% avec placebo. Chez les patients schizophrènes, l'incidence d'akathisie était de 6,2% avec aripiprazole et de 3,0% avec placebo.

Dystonie : *Effet de classe* : des symptômes de dystonie, contractions anormales prolongées d'un groupe musculaire ont été rapportés chez des patients prédisposés durant les premiers jours de traitement. Les symptômes dystoniques incluent : spasme des muscles de la nuque, progressant parfois vers une oppression de la gorge, une difficulté à avaler, une difficulté à respirer et/ou une protrusion de la langue. Alors que ces symptômes peuvent survenir à faibles doses, ils ont été rapportés plus fréquemment et avec une plus grande sévérité avec des antipsychotiques de première génération de forte puissance et à plus fortes doses. Un risque élevé de dystonie aiguë a été observé dans des groupes d'hommes et de jeunes.

Parmi les patients ayant présenté des variations des paramètres biologiques standards et lipidiques pouvant être cliniquement significatives (voir rubrique 5.1), il n'a pas été observé de différence importante de leur état clinique entre le groupe aripiprazole et le groupe placebo. Des élévations des CPK (créatine-phosphokinase), généralement transitoires et asymptomatiques, ont été observées chez 3,5% des patients traités par l'aripiprazole et chez 2,0% des patients traités par le placebo.

Autres données:

Des effets indésirables connus pour être associés aux traitements antipsychotiques ont également été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole (syndrome malin des neuroleptiques, dyskinésies tardives, convulsions, effets indésirables cérébrovasculaires et augmentation de la mortalité chez les patients âgés souffrant de démence, hyperglycémie et diabète) (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique:

Schizophrénie chez les adolescents âgés de 15 ans et plus :

Dans un essai clinique à court terme contre placebo mené chez 302 adolescents schizophrènes (âgés de 13 à 17 ans), la fréquence et la nature des effets indésirables étaient similaires à celles des adultes, à l'exception des réactions suivantes qui ont été rapportées plus fréquemment chez les adolescents sous aripiprazole que chez les adultes sous aripiprazole (et plus fréquemment que sous placebo) : somnolence/sédation et trouble extrapyramidal ont été très fréquents ($\geq 1/10$), sécheresse de la bouche,

augmentation de l'appétit et hypotension orthostatique ont été fréquemment rapportés ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Le profil de tolérance lors d'un essai d'extension, en ouvert, sur 26 semaines était similaire à celui observé lors de l'essai à court terme contre placebo.

L'analyse poolée d'une population d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, exposée au produit sur des périodes allant jusqu'à 2 ans, révèle une incidence de prolactine plasmatique basse chez les filles (< 3 ng/ml) et les garçons (< 2 ng/ml) de 29,5% et 48,3%, respectivement.

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans et plus :

La fréquence et la nature des effets indésirables chez les adolescents atteints de troubles bipolaires de type I étaient similaires à celles observées chez les adultes, à l'exception des réactions suivantes : très fréquemment ($\geq 1/10$) somnolence (23,0%), troubles extrapyramidaux (18,4%), akathisie (16,0%) et fatigue (11,8%) ; fréquemment ($\geq 1/100$, $< 1/10$) douleur abdominale supérieure, augmentation de la fréquence cardiaque, prise de poids, augmentation de l'appétit, contractions musculaires et dyskésie.

Les effets indésirables suivants avaient une relation effet-dose possible : troubles extrapyramidaux (l'incidence était de 9,1% à une posologie de 10 mg, 28,8% à une posologie de 30 mg et 1,7% pour le placebo) ; et akathisie (l'incidence était de 12,1% à une posologie de 10 mg, 20,3% à une posologie de 30 mg et 1,7% pour le placebo).

Les variations moyennes de poids chez l'adolescent présentant des troubles bipolaires de type I après 12 et 30 semaines de traitement étaient respectivement de 2,4 kg et 5,8 kg avec l'aripiprazole et de 0,2 kg et 2,3 kg avec le placebo.

Dans la population pédiatrique, une somnolence et une fatigue ont été observés plus fréquemment chez les patients atteints de troubles bipolaires par rapport à ceux atteints de schizophrénie.

Dans la population pédiatrique atteinte de troubles bipolaires (patients âgés de 10 à 17 ans), exposée au produit sur des périodes allant jusqu'à 30 semaines, l'incidence des taux plasmatiques bas de prolactine était de 28,0% chez les filles (< 3 ng/ml) et de 53,3% chez les garçons (< 2 ng/ml).

Effets indésirables rapportés après la commercialisation:

Les effets indésirables suivants ont été rapportés, après la commercialisation. La fréquence de ces effets est considérée inconnue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique:	leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire:	réactions allergiques (par exemple réaction anaphylactique, œdème de Quincke comprenant gonflement de la langue, œdème de la langue, œdème de la face, prurit ou urticaire)
Affections endocrines:	hyperglycémie, diabète mellitus, diabète acidocétosique, coma diabétique hyperosmolaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition:	prise de poids, perte de poids, anorexie, hyponatrémie
Affections psychiatriques:	agitation, nervosité, jeu pathologique ; tentative de suicide, idées suicidaires, suicide accompli (voir. rubrique 4.4.)
Affections du système nerveux:	troubles de l'élocution, syndrome malin des neuroleptiques (SMN), grand mal épileptique, syndrome sérotoninergique
Affections cardiaques:	allongement du QT, arythmie ventriculaire, mort subite inexplicée, arrêt cardiaque, torsades de pointes, bradycardie

Affections vasculaires:	syncope, hypertension, évènement thromboembolique (incluant embolie pulmonaire et thrombose veineuse)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinal:	spasmes oropharyngé, spasme laryngé, pneumonie de déglutition
Affections gastro-intestinales:	pancréatite, dysphagie, gêne au niveau de l'abdomen, gêne au niveau de l'estomac, diarrhée
Affections hépatobiliaires:	insuffisance hépatique, ictère, hépatite, augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation de la gamma glutamyl transférase (GGT), augmentation des phosphatases alcalines
Affections de la peau et du tissu sous-cutané:	rash, réaction de photosensibilité, alopecie, hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques:	rhabdomyolyse, myalgie, raideur
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales:	syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir section 4.6)
Affections du rein et des voies urinaires:	incontinence urinaire, rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein:	priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration:	trouble de la régulation de la température (par exemple hypothermie, fièvre), douleur thoracique, œdème périphérique
Investigations:	augmentation de la Créatinine Phosphokinase, augmentation de la glycémie, variation de la glycémie, augmentation de l'hémoglobine glycosylée

4.9 Surdosage

Dans les études cliniques et après la commercialisation, les surdosages aigus, accidentels ou intentionnels, avec l'aripiprazole seul à des doses allant jusqu'à 1260 mg ont été rapportés chez les patients adultes, sans issue fatale. Les signes et symptômes potentiellement importants qui ont été observés comprenaient une léthargie, une augmentation de la pression artérielle, une somnolence, une tachycardie, des nausées et vomissements et la diarrhée. De plus, des cas de surdosage accidentels avec l'aripiprazole seul (à des doses allant jusqu'à 195 mg) ont été rapportés chez des enfants, sans issue fatale. Les signes et symptômes cliniques potentiellement graves qui ont été rapportés comprenaient la somnolence, une perte de connaissance transitoire et des symptômes extrapyramidaux.

La prise en charge du surdosage est essentiellement symptomatique, par le maintien de la fonction respiratoire, d'une oxygénation et d'une ventilation, et par la prise en charge des symptômes. La possibilité d'une intoxication polymédicamenteuse doit être envisagée. Par conséquent, une surveillance cardiovasculaire doit être instaurée immédiatement et doit comprendre un enregistrement de l'électrocardiogramme en continu pour déceler d'éventuelles arythmies. Après tout surdosage

confirmé ou suspecté avec l'aripiprazole, une surveillance médicale étroite et cardiovasculaire doivent être poursuivies jusqu'à la guérison du patient.

L'administration de 50 g de charbon activé, une heure après l'administration d'aripiprazole, a diminué la C_{max} de l'aripiprazole d'environ 41% et l'ASC d'environ 51%, ce qui suggère que le charbon peut être efficace pour le traitement du surdosage.

Bien qu'il n'y ait pas d'information concernant l'intérêt de l'hémodialyse dans le traitement d'un surdosage avec l'aripiprazole, il est peu probable que l'hémodialyse soit utile pour la prise en charge du surdosage puisque l'aripiprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: autres antipsychotiques, code ATC: N05AX12

L'efficacité de l'aripiprazole dans la schizophrénie et dans les troubles bipolaires de type I pourrait être due à l'association de son activité agoniste partiel sur le récepteur dopaminergique D2 et sérotoninergique 5-HT1a et de son activité antagoniste sur le récepteur sérotoninergique 5-HT2a. L'aripiprazole a montré des propriétés antagonistes dans des modèles animaux d'hyperactivité dopaminergique et des propriétés agonistes dans des modèles animaux d'hypoactivité dopaminergique. L'aripiprazole a montré une grande affinité *in vitro* pour les récepteurs dopaminergiques D2 et D3, sérotoninergiques 5-HT1a et 5-HT2a, et une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D4, sérotoninergiques 5-HT2c et 5-HT7, α_1 -adrénergiques et histaminiques H1. L'aripiprazole a également montré une affinité modérée pour le site de recapture de la sérotonine et pas d'affinité notable pour les récepteurs muscariniques. Une interaction avec des récepteurs autres que les sous-types dopaminergiques et sérotoninergiques peut expliquer certains autres effets cliniques de l'aripiprazole. Dans une étude de tomographie par émission de positron chez le volontaire sain, utilisant des doses allant de 0,5 à 30 mg administrées en une prise quotidienne pendant deux semaines, l'aripiprazole a entraîné une réduction dose-dépendante de la liaison du ^{11}C -raclopride (un ligand du récepteur D2/D3) au niveau du noyau caudé et du putamen.

Informations complémentaires sur les études cliniques chez l'adulte:

Schizophrénie:

Dans trois études court terme (4 à 6 semaines) contrôlées *versus* placebo portant sur 1.228 patients adultes schizophrènes présentant des symptômes positifs ou négatifs, l'aripiprazole a montré une amélioration significativement plus importante des symptômes psychotiques comparativement au placebo.

Chez les patients adultes ayant initialement répondu au traitement, ABILIFY a démontré son efficacité à maintenir cette amélioration clinique au long cours. Dans une étude contrôlée *versus* halopéridol, le pourcentage de patients répondeurs avec maintien de la réponse au traitement à 52 semaines était similaire dans les deux groupes (aripiprazole 77% et halopéridol 73%). Le pourcentage total de patients ayant terminés l'étude était significativement plus élevé chez les patients sous aripiprazole (43%) que chez les patients sous halopéridol (30%). Les scores des échelles utilisées comme critères secondaires, comprenant l'échelle PANSS et l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS), ont montré une amélioration sous aripiprazole significativement plus importante que sous halopéridol.

Dans une étude contrôlée *versus* placebo de 26 semaines chez des patients adultes schizophrènes stabilisés, la réduction du taux de rechute a été significativement plus importante dans le groupe aripiprazole (34%) par rapport au groupe placebo (57%).

Prise de poids :

Dans les études cliniques, l'aripiprazole n'a pas provoqué de prise de poids cliniquement significative. Dans une étude internationale de 26 semaines en double aveugle et contrôlée *versus* olanzapine, ayant porté sur 314 patients adultes schizophrènes et dont le critère principal était la prise de poids, les patients ayant eu une prise de poids d'au moins 7% (c'est à dire une prise de poids d'au moins 5,6 kg pour un poids moyen à l'inclusion d'environ 80,5 kg) étaient significativement moins nombreux sous aripiprazole (N= 18, ou 13% des patients évaluables), comparativement à l'olanzapine (N= 45, ou 33% des patients évaluables).

Paramètres lipidiques :

Dans une analyse poolée des études cliniques contrôlées *versus* placebo chez l'adulte sur les paramètres lipidiques, il n'a pas été démontré que l'aripiprazole entraînait des modifications cliniquement significatives du taux de cholestérol total, de triglycérides, d'HDL et de LDL.

- Cholestérol total : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 5,18 mmol/l) à un niveau élevé (\geq 6,22 mmol/l) était de 2,5% pour l'aripiprazole et de 2,8% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,15 mmol/l (IC 95% : -0,182; -0,115) pour l'aripiprazole et de -0,11 mmol/l (IC 95% : -0,148 ; -0,066) pour le placebo.

- Triglycérides à jeun : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 1,69 mmol/l) à un niveau élevé (\geq 2,26 mmol/l) était de 7,4% pour aripiprazole et de 7,0% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,11 mmol/l (IC 95% : -0,182 ; -0,046) pour l'aripiprazole et de -0,07 mmol/l (IC 95% : -0,148 ; 0,007) pour le placebo.

- HDL : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (\geq 1,04 mmol/l) à un niveau bas (<1,04 mmol/l) était de 11,4% pour l'aripiprazole et de 12,5% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,03 mmol/l (IC 95% : -0,046; -0,017) pour l'aripiprazole et de -0,04 mmol/l (IC 95% : -0,056 ; -0,022) pour le placebo.

- LDL à jeun : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 2,59 mmol/l) à un niveau élevé (\geq 4,14 mmol/l) était de 0,6% pour l'aripiprazole et de 0,7% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,09 mmol/l (IC 95% : -0,139; -0,047) pour l'aripiprazole et de -0,06 mmol/l (IC 95% : -0,116 ; -0,012) pour le placebo.

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I:

Dans deux études cliniques de 3 semaines à doses flexibles en monothérapie, contrôlées *versus* placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, l'aripiprazole a montré une efficacité supérieure au placebo dans la réduction des symptômes maniaques sur 3 semaines. Ces études cliniques incluaient des patients avec ou sans caractéristiques psychotiques et avec ou sans cycle rapide.

Dans une étude clinique de 3 semaines à dose fixe en monothérapie, contrôlée *versus* placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, l'aripiprazole n'a pas réussi à démontrer une efficacité supérieure au placebo.

Dans deux études cliniques de 12 semaines en monothérapie contrôlées *versus* placebo et *versus* substance active chez des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I avec ou sans caractéristiques psychotiques, l'aripiprazole a montré une efficacité supérieure au placebo à la 3^{ème} semaine et un maintien de l'efficacité comparable au lithium ou à l'halopéridol à la 12^{ème} semaine. L'aripiprazole a également montré une proportion comparable de patients en rémission symptomatique de la manie par rapport au lithium ou à l'halopéridol à la 12^{ème} semaine.

Dans une étude clinique de 6 semaines contrôlée *versus* placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, avec ou sans caractéristiques psychotiques qui étaient partiellement non répondeurs au lithium ou au valproate en monothérapie pendant 2 semaines à des taux sériques thérapeutiques, l'association d'aripiprazole eu pour effet une efficacité supérieure au lithium ou au valproate en monothérapie sur la réduction des symptômes maniaques.

Dans une étude clinique de 26 semaines contrôlée *versus* placebo, suivie d'une phase d'extension de 74 semaines, chez des patients maniaques arrivés au stade de rémission sous aripiprazole pendant une

phase de stabilisation, avant la randomisation, aripiprazole a montré une supériorité par rapport au placebo dans la prévention des récurrence bipolaires, principalement en prévenant les récurrences d'épisodes maniaques mais n'a pas réussi à montrer une supériorité sur le placebo dans la prévention des récurrences des épisodes dépressifs.

Lors d'un essai contrôlé *versus* placebo, sur 52 semaines, mené chez des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I ayant atteint une rémission prolongée (scores totaux Y-MRS and MADRS ≤ 12) sous aripiprazole (10 mg/jour à 30 mg/jour) en association au lithium ou au valproate pendant 12 semaines consécutives, l'association à l'aripiprazole a démontré une supériorité sur le placebo avec une diminution de risque de 46% (*hazard ratio* de 0,54) dans la prévention des récurrences bipolaires et une diminution de risque de 65% (*hazard ratio* de 0,35) dans la prévention des récurrences d'épisodes maniaques comparé au placebo en association.

L'aripiprazole en association a démontré une supériorité sur le placebo sur le score CGI-BP de sévérité de la maladie (manie), critère d'évaluation secondaire.

Dans cet essai, les investigateurs ont assigné aux patients, en ouvert, soit du lithium soit du valproate en monothérapie, afin de déterminer une non-réponse partielle. Les patients étaient stabilisés pendant au moins 12 semaines consécutives avec l'association aripiprazole et le même thymorégulateur.

Les patients stabilisés ont ensuite été randomisés afin de continuer le même thymorégulateur avec l'aripiprazole ou le placebo en double-aveugle. Quatre sous-groupes de thymorégulateurs ont été évalués pendant la phase randomisée : aripiprazole + lithium; aripiprazole + valproate; placebo + lithium; placebo + valproate.

Les taux Kaplan-Meier pour la récurrence de tout épisode d'humeur dans le bras des traitements en association étaient de 16% pour aripiprazole + lithium et de 18% pour aripiprazole + valproate comparés à 45% pour placebo + lithium et de 19% pour placebo + valproate.

Population pédiatrique:

Schizophrénie chez l'adolescent :

Dans un essai de 6 semaines contre placebo mené chez 302 patients adolescents schizophrènes (âgés de 13 à 17 ans), présentant des symptômes positifs ou négatifs, l'aripiprazole a été associé à une amélioration statistiquement significative des symptômes psychotiques supérieure au placebo.

Dans une sous-analyse de patients adolescents âgés de 15 à 17 ans, représentant 74% de la population totale incluse, le maintien de l'effet a été observé sur l'essai d'extension de 26 semaines en ouvert.

Episodes maniaques dans troubles bipolaires de type I chez l'enfant et l'adolescent :

L'aripiprazole a été étudié lors d'un essai de 30 semaines contrôlé *versus* placebo conduit chez 296 enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans), atteints de troubles bipolaires de type I avec des épisodes maniaques ou mixtes accompagnés ou non de caractéristiques psychotiques selon les critères du DSM-IV, et présentant un score YMRS initial ≥ 20 . Parmi les patients inclus dans l'analyse principale d'efficacité, 139 patients présentaient un diagnostic de TDAH associé.

L'aripiprazole a montré une supériorité dans l'évolution du score total YMRS aux 4^{ème} et 12^{ème} semaines par rapport au placebo. Dans une analyse post-hoc, l'amélioration par rapport au placebo a été plus marquée chez les patients présentant une comorbidité de TDAH comparé au groupe sans TDAH, alors qu'il n'y avait pas de différence avec le placebo. L'effet sur la prévention des récurrences n'a pas été établi.

Tableau 1 : Amélioration moyenne du score YMRS initial par pathologie psychiatrique associée

Avec pathologie psychiatrique associée	Semaine 4	Semaine 12	TDAH	Semaine 4	Semaine 12
Abilify 10 mg (n=48)	14,9	15,1	Abilify 10 mg (n=44)	15,2	15,6
Abilify 30 mg (n=51)	16,7	16,9	Abilify 30 mg (n=48)	15,9	16,7

Tableau 1 : Amélioration moyenne du score YMRS initial par pathologie psychiatrique associée

Placebo (n=52) ^a	7,0	8,2	Placebo (n=47) ^b	6,3	7,0
Sans pathologie psychiatrique associée	Semaine 4	Semaine 12	Sans TDAH	Semaine 4	Semaine 12
Abilify 10 mg (n=27)	12,8	15,9	Abilify 10 mg (n=37)	12,7	15,7
Abilify 30 mg (n=25)	15,3	14,7	Abilify 30 mg (n=30)	14,6	13,4
Placebo (n=18)	9,4	9,7	Placebo (n=25)	9,9	10,0

^an=51 à la 4^{ème} semaine

^bn=46 à la 4^{ème} semaine

Les événements indésirables les plus fréquents survenus au cours du traitement chez les patients recevant 30 mg d'aripiprazole étaient les troubles extrapyramidaux (28,3%), la somnolence (27,3%), les céphalées (23,2%) et les nausées (14,1%). La prise moyenne de poids dans un intervalle de traitement de 30 semaines était de 2,9 kg comparé à 0,98 kg chez les patients traités par le placebo.

Irritabilité associée à un trouble autistique chez les patients pédiatriques (voir rubrique 4.2): l'aripiprazole a été étudié chez des patients âgés de 6 à 17 ans à travers 2 études de 8 semaines, contrôlées *versus* placebo [l'une à dose flexible (2-15 mg/jour) et l'autre à dose fixe (5, 10 ou 15 mg/jour)] et une étude en ouvert de 52 semaines. La dose initiale était de 2 mg/jour, augmentée à 5 mg/jour au bout d'une semaine, puis augmentée par paliers hebdomadaires de 5 mg/jour jusqu'à atteindre la dose requise. Plus de 75% des patients avaient un âge inférieur à 13 ans. L'aripiprazole a démontré une supériorité statistiquement significative comparativement au placebo sur la sous-échelle "irritabilité" de l'échelle Aberrant Behaviour Checklist. Néanmoins, la pertinence clinique de ces résultats n'a pas été établie. Le profil de tolérance incluait l'évaluation de la prise de poids et des modifications des taux de prolactine. La durée de l'étude de tolérance à long terme était limitée à 52 semaines. Dans les études poolées, l'incidence des taux plasmatiques bas de prolactine chez les filles (<3 ng/ml) et les garçons (<2 ng/ml), dans le groupe des patients traités par aripiprazole, était respectivement de 27/46 (58,7%) et 258/298 (86,6%). Dans les études contrôlées *versus* placebo, la prise moyenne de poids était de 0,4 kg pour le bras placebo et de 1,6 kg pour le bras aripiprazole.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ABILIFY dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires affectifs (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption:

L'aripiprazole est bien absorbé avec un pic plasmatique atteint dans les 3–5 heures après administration. L'aripiprazole subit un métabolisme pré-systémique minime. La biodisponibilité orale absolue du comprimé est de 87%. Un repas riche en graisses n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Distribution:

L'aripiprazole est largement distribué dans l'organisme avec un volume apparent de distribution de 4,9 l/kg indiquant une distribution extravasculaire importante. Aux concentrations thérapeutiques, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole sont liés à plus de 99% aux protéines plasmatiques, et principalement à l'albumine.

Métabolisme:

L'aripiprazole est largement métabolisé par le foie, principalement par trois voies de biotransformation: la déhydrogénation, l'hydroxylation et la N-déalkylation. D'après les études *in vitro*, les enzymes CYP3A4 et CYP2D6 sont responsables de la déhydrogénation et de l'hydroxylation de l'aripiprazole, la N-déalkylation étant catalysée par le CYP3A4. L'aripiprazole est la principale entité présente dans la circulation systémique. A l'état d'équilibre, le métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, représente environ 40% de l'ASC de l'aripiprazole dans le plasma.

Élimination:

La demi-vie moyenne d'élimination de l'aripiprazole est d'environ 75 heures chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6 et d'environ 146 heures chez les métaboliseurs lents du CYP2D6.

La clairance corporelle totale de l'aripiprazole est de 0,7 ml/min/kg, et est principalement hépatique.

Après administration orale unique de ¹⁴C-aripiprazole, environ 27% de la radioactivité administrée a été retrouvée dans les urines et environ 60% dans les selles. Moins de 1% d'aripiprazole inchangé a été éliminé dans les urines et approximativement 18% a été retrouvé inchangé dans les selles.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole chez les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans était similaire à celle des adultes après correction des différences de poids corporels.

Patients âgés:

La pharmacocinétique de l'aripiprazole n'est pas différente chez les sujets âgés sains et les sujets adultes plus jeunes. De même, aucun effet détectable lié à l'âge n'a été trouvé lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients schizophrènes.

Sexe:

La pharmacocinétique de l'aripiprazole n'est pas différente chez les sujets sains de sexe masculin et ceux de sexe féminin. De même, aucun effet détectable lié au sexe n'a été trouvé lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients schizophrènes.

Fumeurs et origine ethnique:

L'analyse de population n'a pas révélé de différence cliniquement significative liée à l'origine ethnique ou d'effet lié au tabac sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Insuffisants rénaux:

Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole sont similaires chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les sujets sains jeunes.

Insuffisants hépatiques:

Une étude en dose unique chez des sujets présentant une cirrhose hépatique de différents degrés (Child-Pugh Classes A, B, et C) n'a pas montré d'effet significatif de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole. Toutefois, cette étude a inclus seulement 3 patients avec une cirrhose du foie de Classe C, ce qui est insuffisant pour conclure sur leur capacité métabolique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et de toxicité pour les fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des effets toxicologiquement significatifs ont été observés seulement à des doses ou à des expositions largement supérieures à la dose ou à l'exposition maximale chez l'homme, montrant que ces effets

étaient limités ou non significatifs en pratique clinique. Ces effets comprenaient une toxicité corticosurrénalienne dose-dépendante (accumulation de pigments de lipofuscine et/ou perte de cellules parenchymateuses) chez le rat après 104 semaines pour des doses allant de 20 à 60 mg/kg/jour (3 à 10 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme) et une augmentation des carcinomes corticosurrénaux et des complexes adénomes/carcinomes corticosurrénaux chez la rate pour une dose à 60 mg/kg/jour (10 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme). La plus haute exposition non oncogène chez la rate a été 7 fois l'exposition chez l'homme à la dose recommandée.

De plus, il a été observé une lithiase du cholédoque suite à la précipitation des dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile du singe après administration orale répétée de doses allant de 25 à 125 mg/kg/jour (1 à 3 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme ou 16 à 81 fois la dose maximale recommandée chez l'homme exprimée en mg/m²). Toutefois, les concentrations des dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile humaine à la dose la plus forte proposée, 30 mg par jour, étaient inférieures ou égales à 6% des concentrations biliaires retrouvées chez les singes inclus dans l'étude de 39 semaines et étaient bien en deçà (6%) de leurs limites de solubilité *in vitro*.

Dans des études à dose répétée menées chez le rat et le chien juvéniles, le profil toxicologique de l'aripiprazole était comparable à celui observé chez l'animal adulte et aucune neurotoxicité ou aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé.

L'aripiprazole a été considéré non génotoxique sur la base des résultats d'une batterie d'études standards de génotoxicité. L'aripiprazole n'a pas altéré la fertilité dans les études de toxicité de la reproduction. Une toxicité sur le développement, comprenant un retard dose-dépendant de l'ossification fœtale et d'éventuels effets tératogènes, a été observée chez les rats pour des doses correspondant à une exposition infra-thérapeutique (basée sur l'ASC) et chez les lapins pour des doses correspondant à une exposition égale à 3 et 11 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme. Une toxicité maternelle a été observée à des doses similaires à celles responsables de la toxicité sur le développement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Cellulose microcristalline
Hydroxypropylcellulose
Stéarate de magnésium

Oxyde ferrique jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées prédécoupées en dose unitaire dans des étuis de 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House, Highbridge Estate, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1LX - Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/276/011-015

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 4 juin 2004

Date du dernier renouvellement: 4 juin 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ABILIFY 30 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 30 mg d'aripiprazole.

Excipient: 186,54 mg lactose par comprimé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Rond et rose, gravé "A-011" et "30" sur un côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ABILIFY est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans ou plus.

ABILIFY est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez l'adulte ayant présenté des épisodes à prédominance maniaques et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole (voir rubrique 5.1).

ABILIFY est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusque 12 semaines (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes :

Schizophrénie : la posologie initiale recommandée d'ABILIFY est de 10 ou 15 mg/jour avec une posologie d'entretien de 15 mg/jour, en une seule prise, pendant ou en dehors des repas.

ABILIFY est efficace dans un intervalle de doses allant de 10 à 30 mg/jour. Une augmentation de l'efficacité pour des doses supérieures à la dose quotidienne recommandée de 15 mg n'a pas été démontrée, toutefois certains patients peuvent bénéficier d'une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg.

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I : la posologie initiale recommandée pour ABILIFY est de 15 mg une fois par jour pendant ou en dehors des repas, en monothérapie ou en association (voir. rubrique 5.1). Certains patients peuvent recevoir une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg.

Prévention des récurrences des épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I : pour la prévention des récurrences d'épisodes maniaques chez des patients traités par aripiprazole en monothérapie ou en association, le traitement sera maintenu à la même dose. La posologie quotidienne

peut être adaptée, une réduction de dose pourra être considérée en fonction de l'état clinique du patient.

Population pédiatrique :

La schizophrénie chez l'adolescent âgé de 15 ans ou plus : la dose recommandée de ABILIFY est de 10 mg/jour administré lors d'un schéma en une fois par jour pendant ou en dehors des repas. Le traitement s'initie à la dose de 2 mg (en utilisant ABILIFY solution buvable 1 mg/ml) pendant deux jours, titrée à 5 mg pendant deux jours supplémentaires afin d'atteindre la posologie quotidienne recommandée de 10 mg. Selon les cas, les augmentations posologiques suivantes sont administrées par tranches de 5 mg, sans dépasser la posologie quotidienne maximale de 30 mg (voir rubrique 5.1).

ABILIFY est efficace entre 10 à 30 mg/jour. Une efficacité accrue à des doses supérieures à la dose quotidienne de 10 mg n'a pas été démontrée, même si chaque patient peut avoir un bénéfice à une dose plus élevée.

L'utilisation de ABILIFY n'est pas recommandée chez les patients schizophrènes de moins de 15 ans car les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité sont insuffisantes (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus : la dose recommandée de ABILIFY est de 10 mg/jour administré en une seule prise pendant ou en dehors des repas. Le traitement s'initie à la dose de 2 mg (en utilisant ABILIFY solution buvable 1 mg/ml) pendant 2 jours, titrée à 5 mg pendant 2 jours supplémentaires afin d'atteindre la posologie quotidienne recommandée de 10 mg.

La durée du traitement doit être aussi courte que nécessaire afin de contrôler les symptômes et ne doit pas dépasser 12 semaines. Une efficacité accrue à des doses supérieures à la dose quotidienne de 10 mg n'a pas été démontrée et une dose quotidienne de 30 mg a été associée à une augmentation substantielle de l'incidence des effets indésirables significatifs incluant les symptômes extrapyramidaux (SEP), la fatigue et la prise de poids (voir rubrique 4.8). Par conséquent, des doses supérieures à 10 mg/jour doivent être utilisées pour des cas exceptionnels et associées à une surveillance clinique étroite (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Les patients plus jeunes présentent un risque plus élevé de développer des événements indésirables associés à l'aripiprazole. Par conséquent, l'utilisation de ABILIFY n'est pas recommandée chez les patients de moins de 13 ans (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Irritabilité associée à un trouble autistique : la tolérance et l'efficacité de ABILIFY chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.1 mais aucune recommandation posologique ne peut être faite.

Insuffisants hépatiques: aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, les données disponibles sont insuffisantes pour établir des recommandations. L'administration doit se faire avec prudence chez ces patients. Cependant, la dose quotidienne maximale de 30 mg peut être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisants rénaux: aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

Patients âgés: l'efficacité d'ABILIFY dans le traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires de type I chez les patients âgés de 65 ans et plus n'a pas été établie. En raison d'une sensibilité plus grande de cette population, une dose initiale plus faible doit être envisagée lorsque des raisons cliniques le justifient (voir rubrique 4.4).

Sexe: aucune adaptation posologique n'est requise chez la femme par rapport à l'homme (voir rubrique 5.2).

Fumeurs: aucune adaptation posologique n'est requise chez les fumeurs compte tenu du métabolisme d'ABILIFY (voir rubrique 4.5).

Ajustements posologiques liés aux interactions:

Lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou du CYP2D6 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être réduite. Lorsque l'inhibiteur du CYP3A4 ou CYP2D6 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être augmentée (voir rubrique 4.5).

Lors de l'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être augmentée. Lorsque l'inducteur du CYP3A4 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être ramenée à la posologie recommandée (voir rubrique 4.5).

Mode d'administration

ABILIFY comprimés est à utiliser par voie orale.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lors d'un traitement antipsychotique, l'amélioration de l'état clinique du patient peut nécessiter plusieurs jours, voire plusieurs semaines. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant toute cette période.

La survenue d'un comportement suicidaire est inhérente aux psychoses et aux troubles de l'humeur et dans certains cas a été rapportée rapidement après l'initiation ou le changement du traitement antipsychotique, y compris avec un traitement par aripiprazole (voir rubrique 4.8). Une surveillance rapprochée des patients à haut risque doit accompagner le traitement antipsychotique. Les résultats d'une étude épidémiologique ont suggéré qu'il n'y avait pas d'augmentation de risque de comportements suicidaires avec l'aripiprazole par rapport aux autres antipsychotiques chez les patients présentant une schizophrénie ou un trouble bipolaire.

Troubles cardiovasculaires: l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients avec une pathologie cardiovasculaire connue (antécédent d'infarctus du myocarde ou de maladie cardiaque ischémique, insuffisance cardiaque, ou troubles de la conduction), une maladie cérébrovasculaire, toute pathologie pouvant favoriser une hypotension (déshydratation, hypovolémie, et traitement par des médicaments antihypertenseurs) ou une hypertension artérielle accélérée ou maligne.

Des cas d'événements thromboemboliques (ETE) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Comme les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque d'ETE, tous les facteurs de risque possibles d'ETE doivent être identifiés avant et pendant le traitement par ABILIFY et des mesures préventives doivent être prises.

Troubles de la conduction: dans les études cliniques avec l'aripiprazole, l'incidence de l'allongement du QT était comparable au placebo. Comme avec les autres antipsychotiques, l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients avec des antécédents familiaux d'allongement du QT.

Dyskinésie tardive: dans les études cliniques de durée inférieure ou égale à un an, menées préalablement à la mise sur le marché, les cas rapportés de dyskinésie survenue au cours du traitement par l'aripiprazole ont été peu fréquents. En cas d'apparition de signes et de symptômes de dyskinésie tardive chez un patient traité par ABILIFY, la réduction de la dose voire l'arrêt du traitement doivent

être envisagés. Ces symptômes peuvent provisoirement s'aggraver ou même survenir après l'arrêt du traitement.

Autres symptômes extrapyramidaux: dans les études cliniques en pédiatrie avec l'aripiprazole, des symptômes tels qu'une akathisie et qu'un parkinsonisme ont été observés. Si d'autres signes et symptômes extrapyramidaux apparaissent chez un patient traité par ABILIFY, une diminution de la posologie et une surveillance clinique étroite doivent être envisagées.

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN): le SMN est un syndrome potentiellement mortel associé aux traitements antipsychotiques. Dans les études cliniques menées préalablement à la mise sur le marché, de rares cas de SMN ont été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole. Les signes cliniques du SMN sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'altération des facultés mentales et des signes d'instabilité neurovégétative (instabilité du pouls ou de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et troubles du rythme cardiaque). Peuvent s'ajouter des signes tels que élévation des CPK, myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë. Cependant, une élévation des CPK et une rhabdomyolyse, pas nécessairement liées au SMN, ont également été rapportées. Si un patient présente des signes ou des symptômes évoquant un SMN, ou une hyperthermie inexplicite non accompagnée d'autres signes de SMN, tous les médicaments antipsychotiques y compris ABILIFY doivent être arrêtés.

Convulsions: dans les études cliniques menées préalablement à la mise sur le marché, des cas peu fréquents de convulsions ont été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole. Par conséquent, l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou présentant une pathologie comportant des convulsions associées.

Patients âgés présentant un état psychotique associé à une démence:

Augmentation de la mortalité: dans trois études cliniques aripiprazole contrôlées *versus* placebo (n=938; âge moyen: 82,4 ans; intervalle: 56-99 ans), chez des patients âgés présentant un état psychotique associé à une maladie d'Alzheimer, les patients traités par aripiprazole ont eu un risque de mortalité plus élevé comparativement au placebo. L'incidence des décès dans le groupe des patients traités par aripiprazole a été de 3,5% comparé à 1,7% dans le groupe placebo. Bien que les causes de décès étaient variées, la plupart de ces décès semblaient être soit d'origine cardiovasculaire (par exemple insuffisance cardiaque, mort subite) soit d'origine infectieuse (par exemple pneumonie).

Effets indésirables cérébrovasculaires: dans ces mêmes études cliniques, des effets indésirables cérébrovasculaires (par exemple accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire), dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez ces patients (âge moyen: 84 ans; intervalle: 78-88 ans). Dans ces études, les effets indésirables cérébrovasculaires ont été rapportés chez 1,3% des patients traités par aripiprazole comparativement à 0,6% des patients traités par placebo. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Néanmoins, dans l'étude à dose fixe, un effet dose-dépendant significatif a été observé dans la survenue des effets indésirables cérébrovasculaires chez les patients traités par aripiprazole.

ABILIFY n'est pas indiqué dans le traitement des états psychotiques associés à une démence.

Hyperglycémie et diabète: des cas d'hyperglycémie, parfois graves et associés à une acidocétose ou un coma, avec une issue fatale pour certains cas, ont été rapportés chez les patients traités par les médicaments antipsychotiques atypiques, y compris ABILIFY. L'obésité et les antécédents familiaux de diabète sont des facteurs de risque pouvant favoriser les complications. Dans les études cliniques menées avec aripiprazole, il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes aripiprazole et placebo, concernant l'incidence d'effets indésirables liés à une hyperglycémie (dont le diabète), ou concernant des valeurs anormales de la glycémie. Les données nécessaires à une estimation précise du risque de survenue d'effets indésirables liés à une hyperglycémie chez les patients traités par ABILIFY et par tout autre antipsychotique atypique, permettant une comparaison directe, ne sont pas disponibles. Les signes et symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et fatigue) doivent être recherchés chez les patients traités par antipsychotiques atypiques, y compris ABILIFY. Une surveillance régulière est recommandée afin de détecter toute anomalie de la glycémie chez les patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque pouvant favoriser le développement d'un diabète.

Hypersensibilité : comme avec d'autres médicaments, des réactions d'hypersensibilité à type de symptômes allergiques peuvent survenir avec l'aripiprazole (voir rubrique 4.8).

Prise de poids: la prise de poids est souvent observée chez les patients schizophrènes et des patients bipolaires ayant des épisodes maniaques en raison de comorbidités, de l'utilisation d'antipsychotiques connus pour entraîner des prises de poids et d'une mauvaise hygiène de vie, pouvant conduire à des complications graves. La prise de poids a été rapportée chez les patients traités par l'aripiprazole après sa commercialisation. Lorsqu'une prise de poids a été observée, il s'agissait généralement de patients qui présentaient des facteurs de risque significatifs tels qu'un antécédent de diabète, un trouble thyroïdien ou un adénome hypophysaire. Dans les études cliniques, l'aripiprazole n'a pas entraîné de prise de poids cliniquement significative chez l'adulte (voir rubrique 5.1). Dans des études cliniques chez des patients adolescents bipolaires au décours d'un épisode maniaque, une prise de poids a été associée à l'utilisation d'aripiprazole après 4 semaines de traitement. La prise de poids doit être surveillée chez les patients adolescents bipolaires lors d'épisodes maniaques. Si la prise de poids est cliniquement significative, une diminution de la posologie doit être envisagée (voir rubrique 4.8).

Dysphagie: des troubles de la motilité œsophagienne et des aspirations ont été associés à l'utilisation des traitements antipsychotiques, y compris ABILIFY. L'aripiprazole et les autres substances actives antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients à risque de pneumonie de déglutition.

Jeu pathologique : des cas de jeux pathologiques ont été rapportés chez des patients traités par ABILIFY après sa commercialisation, que ces patients aient ou non des antécédents de jeux pathologiques. Les patients ayant des antécédents de jeux pathologiques peuvent présenter un risque plus élevé et doivent être étroitement surveillés (voir rubrique 4.8).

Lactose: ABILIFY comprimés contient du lactose. Les patients atteints de maladies héréditaires rares telles que : intolérance au galactose, déficit en lactase ou malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Patient présentant un TDAH associé : malgré la fréquence élevée des troubles bipolaires de type I associés à un TDAH, les données cliniques de sécurité sont très limitées concernant l'utilisation concomitante d'ABILIFY et de psychostimulants ; ainsi, une extrême prudence doit être exercée lorsque ces médicaments sont co-administrés.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Du fait de son activité antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques, l'aripiprazole peut augmenter l'effet de certains antihypertenseurs.

Compte tenu des principaux effets de l'aripiprazole sur le système nerveux central, la prudence est recommandée lors de l'association avec l'alcool ou d'autres médicaments à action centrale ayant des effets indésirables qui se surajoutent à ceux de l'aripiprazole, telle que la sédation (voir rubrique 4.8).

La prudence s'impose en cas d'administration concomitante de l'aripiprazole avec des médicaments connus pour entraîner un allongement du QT ou un déséquilibre électrolytique.

Interactions potentielles ayant un effet sur ABILIFY:

La famotidine, antihistaminique H2 inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique, réduit le taux d'absorption de l'aripiprazole, mais cet effet n'est pas considéré comme cliniquement significatif.

L'aripiprazole est métabolisé par de multiples voies impliquant les enzymes CYP2D6 et CYP3A4 mais pas les enzymes CYP1A. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise chez les fumeurs.

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP2D6 (quinidine) a augmenté l'ASC de l'aripiprazole de 107%, alors que la C_{max} était inchangée. L'ASC et la C_{max} du métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, ont été diminuées respectivement de 32% et 47%. La dose prescrite d'ABILIFY doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'ABILIFY avec la quinidine. D'autres inhibiteurs puissants du CYP2D6, telles que la fluoxétine et la paroxétine, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose s'appliquent.

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP3A4 (le kétoconazole) a augmenté l'ASC et la C_{max} de l'aripiprazole respectivement de 63% et 37%. L'ASC et la C_{max} du déhydro-aripiprazole ont été augmentées respectivement de 77% et 43%. Chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut conduire à des concentrations plasmatiques plus élevées d'aripiprazole, comparativement aux métaboliseurs rapides du CYP2D6. L'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 avec ABILIFY n'est envisagée que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus. La dose prescrite d'ABILIFY doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'ABILIFY avec le kétoconazole. D'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que l'itraconazole et les antiprotéases, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose sont recommandées.

A l'arrêt du traitement de l'inhibiteur du CYP2D6 ou du CYP3A4, la dose d' ABILIFY doit être ramenée à la posologie utilisée avant l'initiation du traitement concomitant.

Lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs faibles du CYP3A4 (par exemple, le diltiazem ou l'escitalopram) ou du CYP2D6 avec ABILIFY, des augmentations modérées des concentrations de l'aripiprazole peuvent être attendues.

Lors de l'administration concomitante de carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC de l'aripiprazole sont diminuées respectivement de 68% et 73%, comparativement à l'aripiprazole (30 mg) administré seul. De la même façon, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC du déhydro-aripiprazole sont diminuées respectivement de 69% et 71% lors de l'administration concomitante avec la carbamazépine, comparativement à l'aripiprazole administré seul.

La dose d' ABILIFY doit être multipliée par deux lorsqu'ABILIFY est co-administré avec la carbamazépine. D'autres inducteurs puissants du CYP3A4, tels que rifampicine, rifabutine, phénytoïne, phénobarbital, primidone, efavirenz, névirapine et le millepertuis, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes augmentations de dose sont recommandées. A l'arrêt du traitement de l'inducteur puissant du CYP3A4, la dose d'ABILIFY doit être ramenée à la posologie recommandée.

Il n'a pas été observé de variation cliniquement significative des concentrations d'aripiprazole lorsque le valproate ou le lithium était administré de manière concomitante à l'aripiprazole.

Syndrome sérotoninergique : des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés chez des patients traités par l'aripiprazole et des signes et des symptômes pouvant être liés à un syndrome sérotoninergique peuvent survenir notamment en cas d'administration concomitante avec des médicaments sérotoninergiques tels que les ISRS/INSRS ou des médicaments connus pour augmenter les concentrations de l'aripiprazole (voir rubrique 4.8).

Effets potentiels d' ABILIFY sur les autres médicaments:

Dans les études cliniques, l'aripiprazole à des doses allant de 10 à 30 mg/jour n'a pas eu d'effet significatif sur le métabolisme des substrats du CYP2D6 (rapport dextrométhorphan/3-méthoxymorphinane), du 2C9 (warfarine), du 2C19 (omeprazole) et du 3A4 (dextrométhorphan). De plus, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole n'ont pas démontré de potentiel d'altération du

métabolisme dépendant du CYP1A2 *in vitro*. Par conséquent, il est peu probable que l'aripiprazole soit à l'origine d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives impliquant ces enzymes.

Il n'a pas été observé de variation cliniquement significative des concentrations de valproate, de lithium ou de lamotrigine lorsque l'aripiprazole était administré de manière concomitante au valproate, au lithium ou à la lamotrigine.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Aucune étude contrôlée spécifique n'a été réalisée avec l'aripiprazole chez la femme enceinte. Des anomalies congénitales ont été rapportées ; cependant, une relation de causalité avec l'aripiprazole n'a pas pu être établie. Les études chez l'animal n'ont pas pu exclure une toxicité potentielle sur le développement (voir rubrique 5.3). Les patientes doivent être averties de la nécessité d'informer leur médecin de toute grossesse ou désir de grossesse au cours du traitement par l'aripiprazole. En raison d'informations insuffisantes sur la tolérance chez l'homme et des interrogations suscitées par les études de reproduction chez l'animal, le médicament ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf si le bénéfice attendu justifie clairement le risque potentiel pour le fœtus.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont aripiprazole) pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque de réactions indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et de durée après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, trouble de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

L'aripiprazole est excrété dans le lait maternel. L'allaitement doit donc être déconseillé aux patientes en cours de traitement par l'aripiprazole.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Comme avec d'autres antipsychotiques, les patients doivent être mis en garde quant à l'utilisation de machines, y compris la conduite de véhicules à moteur, et ce, jusqu'au moment où il apparaît raisonnablement certain que l'aripiprazole n'entraîne pas ce type d'effet indésirable. Certains patients pédiatriques atteints de troubles bipolaires de type I présentent une incidence plus élevée de somnolence et de fatigue (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Adultes :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant les études cliniques contrôlées *versus* placebo sont akathisie et nausées, chacun apparaissant chez plus de 3% des patients traités avec l'aripiprazole par voie orale.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés plus fréquemment ($\geq 1/100$) que sous placebo, ou ont été identifiés comme des effets indésirables pouvant être cliniquement significatifs (*):

Les fréquences ci-dessous sont définies en utilisant la convention suivante : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$).

Affections psychiatriques
<i>Fréquent: agitation, insomnie, anxiété</i>
<i>Peu fréquent: dépression*</i>
Affections du système nerveux
<i>Fréquent: troubles extrapyramidaux, akathisie, tremblement, étourdissement, somnolence, sédation, céphalée</i>
Affections oculaires
<i>Fréquent: trouble de la vision</i>
Affections cardiaques
<i>Peu fréquent: tachycardie*</i>

Affections vasculaires <i>Peu fréquent: hypotension orthostatique*</i>
Affections gastro-intestinales <i>Fréquent: dyspepsie, vomissements, nausées, constipation, hypersécrétion salivaire</i>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration <i>Fréquent: fatigue</i>

Symptômes extrapyramidaux: *Schizophrénie* : dans une étude clinique contrôlée long-terme de 52 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux, comprenant parkinsonisme, akathisie, dystonie et dyskinésie, a été globalement plus faible chez les patients traités par l'aripiprazole (25,8%) comparativement aux patients traités par l'halopéridol (57,3%). Dans une étude clinique long terme de 26 semaines contrôlée *versus* placebo, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 19% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 13,1% chez les patients traités par le placebo. Dans une autre étude clinique contrôlée long terme de 26 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 14,8% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 15,1% chez les patients traités par l'olanzapine. *Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I* – dans une étude clinique contrôlée à 12 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 23,5% chez les patients traités par aripiprazole et de 53,3% chez les patients traités par halopéridol. Dans une autre étude clinique à 12 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 26,6% chez les patients traités par aripiprazole et 17,6% chez les patients traités par lithium. Dans l'étude clinique contrôlée *versus* placebo long terme à 26 semaines de phase de maintenance, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 18,2% chez les patients traités par aripiprazole et de 15,7% chez les patients traités par le placebo.

Dans les études cliniques contrôlées *versus* placebo, l'incidence d'akathisie chez les patients bipolaires était de 12,1% avec aripiprazole et de 3,2% avec placebo. Chez les patients schizophrènes, l'incidence d'akathisie était de 6,2% avec aripiprazole et de 3,0% avec placebo.

Dystonie : *Effet de classe* : des symptômes de dystonie, contractions anormales prolongées d'un groupe musculaire ont été rapportés chez des patients prédisposés durant les premiers jours de traitement. Les symptômes dystoniques incluent : spasme des muscles de la nuque, progressant parfois vers une oppression de la gorge, une difficulté à avaler, une difficulté à respirer et/ou une protrusion de la langue. Alors que ces symptômes peuvent survenir à faibles doses, ils ont été rapportés plus fréquemment et avec une plus grande sévérité avec des antipsychotiques de première génération de forte puissance et à plus fortes doses. Un risque élevé de dystonie aiguë a été observé dans des groupes d'hommes et de jeunes.

Parmi les patients ayant présenté des variations des paramètres biologiques standards et lipidiques pouvant être cliniquement significatives (voir rubrique 5.1), il n'a pas été observé de différence importante de leur état clinique entre le groupe aripiprazole et le groupe placebo. Des élévations des CPK (créatine-phosphokinase), généralement transitoires et asymptomatiques, ont été observées chez 3,5% des patients traités par l'aripiprazole et chez 2,0% des patients traités par le placebo.

Autres données:

Des effets indésirables connus pour être associés aux traitements antipsychotiques ont également été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole (syndrome malin des neuroleptiques, dyskinésies tardives, convulsions, effets indésirables cérébrovasculaires et augmentation de la mortalité chez les patients âgés souffrant de démence, hyperglycémie et diabète) (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique:

Schizophrénie chez les adolescents âgés de 15 ans et plus :

Dans un essai clinique à court terme contre placebo mené chez 302 adolescents schizophrènes (âgés de 13 à 17 ans), la fréquence et la nature des effets indésirables étaient similaires à celles des adultes, à l'exception des réactions suivantes qui ont été rapportées plus fréquemment chez les adolescents sous aripiprazole que chez les adultes sous aripiprazole (et plus fréquemment que sous placebo) : somnolence/sédation et trouble extrapyramidal ont été très fréquents ($\geq 1/10$), sécheresse de la bouche,

augmentation de l'appétit et hypotension orthostatique ont été fréquemment rapportés ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Le profil de tolérance lors d'un essai d'extension, en ouvert, sur 26 semaines était similaire à celui observé lors de l'essai à court terme contre placebo.

L'analyse poolée d'une population d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, exposée au produit sur des périodes allant jusqu'à 2 ans, révèle une incidence de prolactine plasmatique basse chez les filles (< 3 ng/ml) et les garçons (< 2 ng/ml) de 29,5% et 48,3%, respectivement.

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans et plus :

La fréquence et la nature des effets indésirables chez les adolescents atteints de troubles bipolaires de type I étaient similaires à celles observées chez les adultes, à l'exception des réactions suivantes : très fréquemment ($\geq 1/10$) somnolence (23,0%), troubles extrapyramidaux (18,4%), akathisie (16,0%) et fatigue (11,8%) ; fréquemment ($\geq 1/100$, $< 1/10$) douleur abdominale supérieure, augmentation de la fréquence cardiaque, prise de poids, augmentation de l'appétit, contractions musculaires et dyskésie.

Les effets indésirables suivants avaient une relation effet-dose possible : troubles extrapyramidaux (l'incidence était de 9,1% à une posologie de 10 mg, 28,8% à une posologie de 30 mg et 1,7% pour le placebo) ; et akathisie (l'incidence était de 12,1% à une posologie de 10 mg, 20,3% à une posologie de 30 mg et 1,7% pour le placebo).

Les variations moyennes de poids chez l'adolescent présentant des troubles bipolaires de type I après 12 et 30 semaines de traitement étaient respectivement de 2,4 kg et 5,8 kg avec l'aripiprazole et de 0,2 kg et 2,3 kg avec le placebo.

Dans la population pédiatrique, une somnolence et une fatigue ont été observés plus fréquemment chez les patients atteints de troubles bipolaires par rapport à ceux atteints de schizophrénie.

Dans la population pédiatrique atteinte de troubles bipolaires (patients âgés de 10 à 17 ans), exposée au produit sur des périodes allant jusqu'à 30 semaines, l'incidence des taux plasmatiques bas de prolactine était de 28,0% chez les filles (< 3 ng/ml) et de 53,3% chez les garçons (< 2 ng/ml).

Effets indésirables rapportés après la commercialisation:

Les effets indésirables suivants ont été rapportés, après la commercialisation. La fréquence de ces effets est considérée inconnue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique:	leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire:	réactions allergiques (par exemple réaction anaphylactique, œdème de Quincke comprenant gonflement de la langue, œdème de la langue, œdème de la face, prurit ou urticaire)
Affections endocrines:	hyperglycémie, diabète mellitus, diabète acidocétosique, coma diabétique hyperosmolaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition:	prise de poids, perte de poids, anorexie, hyponatrémie
Affections psychiatriques:	agitation, nervosité, jeu pathologique ; tentative de suicide, idées suicidaires, suicide accompli (voir. rubrique 4.4.)
Affections du système nerveux:	troubles de l'élocution, syndrome malin des neuroleptiques (SMN), grand mal épileptique, syndrome sérotoninergique
Affections cardiaques:	allongement du QT, arythmie ventriculaire, mort subite inexplicable, arrêt cardiaque, torsades de pointes, bradycardie

Affections vasculaires:	syncope, hypertension, évènement thromboembolique (incluant embolie pulmonaire et thrombose veineuse)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinal:	spasmes oropharyngé, spasme laryngé, pneumonie de déglutition
Affections gastro-intestinales:	pancréatite, dysphagie, gêne au niveau de l'abdomen, gêne au niveau de l'estomac, diarrhée
Affections hépatobiliaires:	insuffisance hépatique, ictère, hépatite, augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation de la gamma glutamyl transférase (GGT), augmentation des phosphatases alcalines
Affections de la peau et du tissu sous-cutané:	rash, réaction de photosensibilité, alopecie, hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques:	rhabdomyolyse, myalgie, raideur
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales:	syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir section 4.6)
Affections du rein et des voies urinaires:	incontinence urinaire, rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein:	priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration:	trouble de la régulation de la température (par exemple hypothermie, fièvre), douleur thoracique, œdème périphérique
Investigations:	augmentation de la Créatinine Phosphokinase, augmentation de la glycémie, variation de la glycémie, augmentation de l'hémoglobine glycosylée

4.9 Surdosage

Dans les études cliniques et après la commercialisation, les surdosages aigus, accidentels ou intentionnels, avec l'aripiprazole seul à des doses allant jusqu'à 1260 mg ont été rapportés chez les patients adultes, sans issue fatale. Les signes et symptômes potentiellement importants qui ont été observés comprenaient une léthargie, une augmentation de la pression artérielle, une somnolence, une tachycardie, des nausées et vomissements et la diarrhée. De plus, des cas de surdosage accidentels avec l'aripiprazole seul (à des doses allant jusqu'à 195 mg) ont été rapportés chez des enfants, sans issue fatale. Les signes et symptômes cliniques potentiellement graves qui ont été rapportés comprenaient la somnolence, une perte de connaissance transitoire et des symptômes extrapyramidaux.

La prise en charge du surdosage est essentiellement symptomatique, par le maintien de la fonction respiratoire, d'une oxygénation et d'une ventilation, et par la prise en charge des symptômes. La possibilité d'une intoxication polymédicamenteuse doit être envisagée. Par conséquent, une surveillance cardiovasculaire doit être instaurée immédiatement et doit comprendre un enregistrement de l'électrocardiogramme en continu pour déceler d'éventuelles arythmies. Après tout surdosage

confirmé ou suspecté avec l'aripiprazole, une surveillance médicale étroite et cardiovasculaire doivent être poursuivies jusqu'à la guérison du patient.

L'administration de 50 g de charbon activé, une heure après l'administration d'aripiprazole, a diminué la C_{max} de l'aripiprazole d'environ 41% et l'ASC d'environ 51%, ce qui suggère que le charbon peut être efficace pour le traitement du surdosage.

Bien qu'il n'y ait pas d'information concernant l'intérêt de l'hémodialyse dans le traitement d'un surdosage avec l'aripiprazole, il est peu probable que l'hémodialyse soit utile pour la prise en charge du surdosage puisque l'aripiprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: autres antipsychotiques, code ATC: N05AX12

L'efficacité de l'aripiprazole dans la schizophrénie et dans les troubles bipolaires de type I pourrait être due à l'association de son activité agoniste partiel sur le récepteur dopaminergique D2 et sérotoninergique 5-HT1a et de son activité antagoniste sur le récepteur sérotoninergique 5-HT2a. L'aripiprazole a montré des propriétés antagonistes dans des modèles animaux d'hyperactivité dopaminergique et des propriétés agonistes dans des modèles animaux d'hypoactivité dopaminergique. L'aripiprazole a montré une grande affinité *in vitro* pour les récepteurs dopaminergiques D2 et D3, sérotoninergiques 5-HT1a et 5-HT2a, et une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D4, sérotoninergiques 5-HT2c et 5-HT7, α_1 -adrénergiques et histaminiques H1. L'aripiprazole a également montré une affinité modérée pour le site de recapture de la sérotonine et pas d'affinité notable pour les récepteurs muscariniques. Une interaction avec des récepteurs autres que les sous-types dopaminergiques et sérotoninergiques peut expliquer certains autres effets cliniques de l'aripiprazole. Dans une étude de tomographie par émission de positron chez le volontaire sain, utilisant des doses allant de 0,5 à 30 mg administrées en une prise quotidienne pendant deux semaines, l'aripiprazole a entraîné une réduction dose-dépendante de la liaison du ^{11}C -raclopride (un ligand du récepteur D2/D3) au niveau du noyau caudé et du putamen.

Informations complémentaires sur les études cliniques chez l'adulte:

Schizophrénie:

Dans trois études court terme (4 à 6 semaines) contrôlées *versus* placebo portant sur 1.228 patients adultes schizophrènes présentant des symptômes positifs ou négatifs, l'aripiprazole a montré une amélioration significativement plus importante des symptômes psychotiques comparativement au placebo.

Chez les patients adultes ayant initialement répondu au traitement, ABILIFY a démontré son efficacité à maintenir cette amélioration clinique au long cours. Dans une étude contrôlée *versus* halopéridol, le pourcentage de patients répondeurs avec maintien de la réponse au traitement à 52 semaines était similaire dans les deux groupes (aripiprazole 77% et halopéridol 73%). Le pourcentage total de patients ayant terminés l'étude était significativement plus élevé chez les patients sous aripiprazole (43%) que chez les patients sous halopéridol (30%). Les scores des échelles utilisées comme critères secondaires, comprenant l'échelle PANSS et l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS), ont montré une amélioration sous aripiprazole significativement plus importante que sous halopéridol.

Dans une étude contrôlée *versus* placebo de 26 semaines chez des patients adultes schizophrènes stabilisés, la réduction du taux de rechute a été significativement plus importante dans le groupe aripiprazole (34%) par rapport au groupe placebo (57%).

Prise de poids :

Dans les études cliniques, l'aripiprazole n'a pas provoqué de prise de poids cliniquement significative. Dans une étude internationale de 26 semaines en double aveugle et contrôlée *versus* olanzapine, ayant porté sur 314 patients adultes schizophrènes et dont le critère principal était la prise de poids, les patients ayant eu une prise de poids d'au moins 7% (c'est à dire une prise de poids d'au moins 5,6 kg pour un poids moyen à l'inclusion d'environ 80,5 kg) étaient significativement moins nombreux sous aripiprazole (N= 18, ou 13% des patients évaluables), comparativement à l'olanzapine (N= 45, ou 33% des patients évaluables).

Paramètres lipidiques :

Dans une analyse poolée des études cliniques contrôlées *versus* placebo chez l'adulte sur les paramètres lipidiques, il n'a pas été démontré que l'aripiprazole entraînait des modifications cliniquement significatives du taux de cholestérol total, de triglycérides, d'HDL et de LDL.

- Cholestérol total : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 5,18 mmol/l) à un niveau élevé (\geq 6,22 mmol/l) était de 2,5% pour l'aripiprazole et de 2,8% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,15 mmol/l (IC 95% : -0,182; -0,115) pour l'aripiprazole et de -0,11 mmol/l (IC 95% : -0,148 ; -0,066) pour le placebo.

- Triglycérides à jeun : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 1,69 mmol/l) à un niveau élevé (\geq 2,26 mmol/l) était de 7,4% pour aripiprazole et de 7,0% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,11 mmol/l (IC 95% : -0,182 ; -0,046) pour l'aripiprazole et de -0,07 mmol/l (IC 95% : -0,148 ; 0,007) pour le placebo.

- HDL : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (\geq 1,04 mmol/l) à un niveau bas (<1,04 mmol/l) était de 11,4% pour l'aripiprazole et de 12,5% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,03 mmol/l (IC 95% : -0,046; -0,017) pour l'aripiprazole et de -0,04 mmol/l (IC 95% : -0,056 ; -0,022) pour le placebo.

- LDL à jeun : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 2,59 mmol/l) à un niveau élevé (\geq 4,14 mmol/l) était de 0,6% pour l'aripiprazole et de 0,7% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,09 mmol/l (IC 95% : -0,139; -0,047) pour l'aripiprazole et de -0,06 mmol/l (IC 95% : -0,116 ; -0,012) pour le placebo.

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I:

Dans deux études cliniques de 3 semaines à doses flexibles en monothérapie, contrôlées *versus* placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, l'aripiprazole a montré une efficacité supérieure au placebo dans la réduction des symptômes maniaques sur 3 semaines. Ces études cliniques incluaient des patients avec ou sans caractéristiques psychotiques et avec ou sans cycle rapide.

Dans une étude clinique de 3 semaines à dose fixe en monothérapie, contrôlée *versus* placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, l'aripiprazole n'a pas réussi à démontrer une efficacité supérieure au placebo.

Dans deux études cliniques de 12 semaines en monothérapie contrôlées *versus* placebo et *versus* substance active chez des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I avec ou sans caractéristiques psychotiques, l'aripiprazole a montré une efficacité supérieure au placebo à la 3^{ème} semaine et un maintien de l'efficacité comparable au lithium ou à l'halopéridol à la 12^{ème} semaine. L'aripiprazole a également montré une proportion comparable de patients en rémission symptomatique de la manie par rapport au lithium ou à l'halopéridol à la 12^{ème} semaine.

Dans une étude clinique de 6 semaines contrôlée *versus* placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, avec ou sans caractéristiques psychotiques qui étaient partiellement non répondeurs au lithium ou au valproate en monothérapie pendant 2 semaines à des taux sériques thérapeutiques, l'association d'aripiprazole eu pour effet une efficacité supérieure au lithium ou au valproate en monothérapie sur la réduction des symptômes maniaques.

Dans une étude clinique de 26 semaines contrôlée *versus* placebo, suivie d'une phase d'extension de 74 semaines, chez des patients maniaques arrivés au stade de rémission sous aripiprazole pendant une

phase de stabilisation, avant la randomisation, aripiprazole a montré une supériorité par rapport au placebo dans la prévention des récurrence bipolaires, principalement en prévenant les récurrences d'épisodes maniaques mais n'a pas réussi à montrer une supériorité sur le placebo dans la prévention des récurrences des épisodes dépressifs.

Lors d'un essai contrôlé *versus* placebo, sur 52 semaines, mené chez des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I ayant atteint une rémission prolongée (scores totaux Y-MRS and MADRS ≤ 12) sous aripiprazole (10 mg/jour à 30 mg/jour) en association au lithium ou au valproate pendant 12 semaines consécutives, l'association à l'aripiprazole a démontré une supériorité sur le placebo avec une diminution de risque de 46% (*hazard ratio* de 0,54) dans la prévention des récurrences bipolaires et une diminution de risque de 65% (*hazard ratio* de 0,35) dans la prévention des récurrences d'épisodes maniaques comparé au placebo en association.

L'aripiprazole en association a démontré une supériorité sur le placebo sur le score CGI-BP de sévérité de la maladie (manie), critère d'évaluation secondaire.

Dans cet essai, les investigateurs ont assigné aux patients, en ouvert, soit du lithium soit du valproate en monothérapie, afin de déterminer une non-réponse partielle. Les patients étaient stabilisés pendant au moins 12 semaines consécutives avec l'association aripiprazole et le même thymorégulateur.

Les patients stabilisés ont ensuite été randomisés afin de continuer le même thymorégulateur avec l'aripiprazole ou le placebo en double-aveugle. Quatre sous-groupes de thymorégulateurs ont été évalués pendant la phase randomisée : aripiprazole + lithium; aripiprazole + valproate; placebo + lithium; placebo + valproate.

Les taux Kaplan-Meier pour la récurrence de tout épisode d'humeur dans le bras des traitements en association étaient de 16% pour aripiprazole + lithium et de 18% pour aripiprazole + valproate comparés à 45% pour placebo + lithium et de 19% pour placebo + valproate.

Population pédiatrique:

Schizophrénie chez l'adolescent :

Dans un essai de 6 semaines contre placebo mené chez 302 patients adolescents schizophrènes (âgés de 13 à 17 ans), présentant des symptômes positifs ou négatifs, l'aripiprazole a été associé à une amélioration statistiquement significative des symptômes psychotiques supérieure au placebo.

Dans une sous-analyse de patients adolescents âgés de 15 à 17 ans, représentant 74% de la population totale incluse, le maintien de l'effet a été observé sur l'essai d'extension de 26 semaines en ouvert.

Episodes maniaques dans troubles bipolaires de type I chez l'enfant et l'adolescent :

L'aripiprazole a été étudié lors d'un essai de 30 semaines contrôlé *versus* placebo conduit chez 296 enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans), atteints de troubles bipolaires de type I avec des épisodes maniaques ou mixtes accompagnés ou non de caractéristiques psychotiques selon les critères du DSM-IV, et présentant un score YMRS initial ≥ 20 . Parmi les patients inclus dans l'analyse principale d'efficacité, 139 patients présentaient un diagnostic de TDAH associé.

L'aripiprazole a montré une supériorité dans l'évolution du score total YMRS aux 4^{ème} et 12^{ème} semaines par rapport au placebo. Dans une analyse post-hoc, l'amélioration par rapport au placebo a été plus marquée chez les patients présentant une comorbidité de TDAH comparé au groupe sans TDAH, alors qu'il n'y avait pas de différence avec le placebo. L'effet sur la prévention des récurrences n'a pas été établi.

Tableau 1 : Amélioration moyenne du score YMRS initial par pathologie psychiatrique associée

Avec pathologie psychiatrique associée	Semaine 4	Semaine 12	TDAH	Semaine 4	Semaine 12
Abilify 10 mg (n=48)	14,9	15,1	Abilify 10 mg (n=44)	15,2	15,6
Abilify 30 mg (n=51)	16,7	16,9	Abilify 30 mg (n=48)	15,9	16,7

Tableau 1 : Amélioration moyenne du score YMRS initial par pathologie psychiatrique associée

Placebo (n=52) ^a	7,0	8,2	Placebo (n=47) ^b	6,3	7,0
Sans pathologie psychiatrique associée	Semaine 4	Semaine 12	Sans TDAH	Semaine 4	Semaine 12
Abilify 10 mg (n=27)	12,8	15,9	Abilify 10 mg (n=37)	12,7	15,7
Abilify 30 mg (n=25)	15,3	14,7	Abilify 30 mg (n=30)	14,6	13,4
Placebo (n=18)	9,4	9,7	Placebo (n=25)	9,9	10,0

^an=51 à la 4^{ème} semaine

^bn=46 à la 4^{ème} semaine

Les événements indésirables les plus fréquents survenus au cours du traitement chez les patients recevant 30 mg d'aripiprazole étaient les troubles extrapyramidaux (28,3%), la somnolence (27,3%), les céphalées (23,2%) et les nausées (14,1%). La prise moyenne de poids dans un intervalle de traitement de 30 semaines était de 2,9 kg comparé à 0,98 kg chez les patients traités par le placebo.

Irritabilité associée à un trouble autistique chez les patients pédiatriques (voir rubrique 4.2): l'aripiprazole a été étudié chez des patients âgés de 6 à 17 ans à travers 2 études de 8 semaines, contrôlées *versus* placebo [l'une à dose flexible (2-15 mg/jour) et l'autre à dose fixe (5, 10 ou 15 mg/jour)] et une étude en ouvert de 52 semaines. La dose initiale était de 2 mg/jour, augmentée à 5 mg/jour au bout d'une semaine, puis augmentée par paliers hebdomadaires de 5 mg/jour jusqu'à atteindre la dose requise. Plus de 75% des patients avaient un âge inférieur à 13 ans. L'aripiprazole a démontré une supériorité statistiquement significative comparativement au placebo sur la sous-échelle "irritabilité" de l'échelle Aberrant Behaviour Checklist. Néanmoins, la pertinence clinique de ces résultats n'a pas été établie. Le profil de tolérance incluait l'évaluation de la prise de poids et des modifications des taux de prolactine. La durée de l'étude de tolérance à long terme était limitée à 52 semaines. Dans les études poolées, l'incidence des taux plasmatiques bas de prolactine chez les filles (<3 ng/ml) et les garçons (<2 ng/ml), dans le groupe des patients traités par aripiprazole, était respectivement de 27/46 (58,7%) et 258/298 (86,6%). Dans les études contrôlées *versus* placebo, la prise moyenne de poids était de 0,4 kg pour le bras placebo et de 1,6 kg pour le bras aripiprazole.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ABILIFY dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires affectifs (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption:

L'aripiprazole est bien absorbé avec un pic plasmatique atteint dans les 3–5 heures après administration. L'aripiprazole subit un métabolisme pré-systémique minime. La biodisponibilité orale absolue du comprimé est de 87%. Un repas riche en graisses n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Distribution:

L'aripiprazole est largement distribué dans l'organisme avec un volume apparent de distribution de 4,9 l/kg indiquant une distribution extravasculaire importante. Aux concentrations thérapeutiques, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole sont liés à plus de 99% aux protéines plasmatiques, et principalement à l'albumine.

Métabolisme:

L'aripiprazole est largement métabolisé par le foie, principalement par trois voies de biotransformation: la déhydrogénation, l'hydroxylation et la N-déalkylation. D'après les études *in vitro*, les enzymes CYP3A4 et CYP2D6 sont responsables de la déhydrogénation et de l'hydroxylation de l'aripiprazole, la N-déalkylation étant catalysée par le CYP3A4. L'aripiprazole est la principale entité présente dans la circulation systémique. A l'état d'équilibre, le métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, représente environ 40% de l'ASC de l'aripiprazole dans le plasma.

Élimination:

La demi-vie moyenne d'élimination de l'aripiprazole est d'environ 75 heures chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6 et d'environ 146 heures chez les métaboliseurs lents du CYP2D6.

La clairance corporelle totale de l'aripiprazole est de 0,7 ml/min/kg, et est principalement hépatique.

Après administration orale unique de ¹⁴C-aripiprazole, environ 27% de la radioactivité administrée a été retrouvée dans les urines et environ 60% dans les selles. Moins de 1% d'aripiprazole inchangé a été éliminé dans les urines et approximativement 18% a été retrouvé inchangé dans les selles.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole chez les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans était similaire à celle des adultes après correction des différences de poids corporels.

Patients âgés:

La pharmacocinétique de l'aripiprazole n'est pas différente chez les sujets âgés sains et les sujets adultes plus jeunes. De même, aucun effet détectable lié à l'âge n'a été trouvé lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients schizophrènes.

Sexe:

La pharmacocinétique de l'aripiprazole n'est pas différente chez les sujets sains de sexe masculin et ceux de sexe féminin. De même, aucun effet détectable lié au sexe n'a été trouvé lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients schizophrènes.

Fumeurs et origine ethnique:

L'analyse de population n'a pas révélé de différence cliniquement significative liée à l'origine ethnique ou d'effet lié au tabac sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Insuffisants rénaux:

Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole sont similaires chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les sujets sains jeunes.

Insuffisants hépatiques:

Une étude en dose unique chez des sujets présentant une cirrhose hépatique de différents degrés (Child-Pugh Classes A, B, et C) n'a pas montré d'effet significatif de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole. Toutefois, cette étude a inclus seulement 3 patients avec une cirrhose du foie de Classe C, ce qui est insuffisant pour conclure sur leur capacité métabolique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et de toxicité pour les fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des effets toxicologiquement significatifs ont été observés seulement à des doses ou à des expositions largement supérieures à la dose ou à l'exposition maximale chez l'homme, montrant que ces effets

étaient limités ou non significatifs en pratique clinique. Ces effets comprenaient une toxicité corticosurrénalienne dose-dépendante (accumulation de pigments de lipofuscine et/ou perte de cellules parenchymateuses) chez le rat après 104 semaines pour des doses allant de 20 à 60 mg/kg/jour (3 à 10 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme) et une augmentation des carcinomes corticosurrénaux et des complexes adénomes/carcinomes corticosurrénaux chez la rate pour une dose à 60 mg/kg/jour (10 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme). La plus haute exposition non oncogène chez la rate a été 7 fois l'exposition chez l'homme à la dose recommandée.

De plus, il a été observé une lithiase du cholédoque suite à la précipitation des dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile du singe après administration orale répétée de doses allant de 25 à 125 mg/kg/jour (1 à 3 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme ou 16 à 81 fois la dose maximale recommandée chez l'homme exprimée en mg/m²). Toutefois, les concentrations des dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile humaine à la dose la plus forte proposée, 30 mg par jour, étaient inférieures ou égales à 6% des concentrations biliaires retrouvées chez les singes inclus dans l'étude de 39 semaines et étaient bien en deçà (6%) de leurs limites de solubilité *in vitro*.

Dans des études à dose répétée menées chez le rat et le chien juvéniles, le profil toxicologique de l'aripiprazole était comparable à celui observé chez l'animal adulte et aucune neurotoxicité ou aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé.

L'aripiprazole a été considéré non génotoxique sur la base des résultats d'une batterie d'études standards de génotoxicité. L'aripiprazole n'a pas altéré la fertilité dans les études de toxicité de la reproduction. Une toxicité sur le développement, comprenant un retard dose-dépendant de l'ossification fœtale et d'éventuels effets tératogènes, a été observée chez les rats pour des doses correspondant à une exposition infra-thérapeutique (basée sur l'ASC) et chez les lapins pour des doses correspondant à une exposition égale à 3 et 11 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme. Une toxicité maternelle a été observée à des doses similaires à celles responsables de la toxicité sur le développement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Cellulose microcristalline
Hydroxypropylcellulose
Stéarate de magnésium

Oxyde ferrique rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées prédécoupées en dose unitaire dans des étuis de 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House, Highbridge Estate, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1LX - Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/276/016-020

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 4 juin 2004

Date du dernier renouvellement: 4 juin 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ABILIFY 10 mg comprimés orodispersibles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé orodispersible contient 10 mg d'aripiprazole.

Excipient: 2 mg aspartame (E951) par comprimé orodispersible.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé orodispersible

Rond et rose, gravé "A" au dessus de "640" sur un coté et "10" sur l'autre côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ABILIFY est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans ou plus.

ABILIFY est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez l'adulte ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole (voir rubrique 5.1).

ABILIFY est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusque 12 semaines (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes:

Schizophrénie: la posologie initiale recommandée pour ABILIFY est de 10 ou 15 mg/jour avec une posologie d'entretien de 15 mg/jour, en une seule prise, pendant ou en dehors des repas.

ABILIFY est efficace dans un intervalle de doses allant de 10 à 30 mg/jour. Une augmentation de l'efficacité pour des doses supérieures à la dose quotidienne recommandée de 15 mg n'a pas été démontrée, toutefois certains patients peuvent bénéficier d'une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg.

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I: la posologie initiale recommandée pour ABILIFY est de 15 mg une fois par jour pendant ou en dehors des repas, en monothérapie ou en association (voir rubrique 5.1). Certains patients peuvent recevoir une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg.

Prévention des récurrences des épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I: pour la prévention des récurrences d'épisodes maniaques chez des patients traités par aripiprazole en monothérapie ou en association, le traitement sera maintenu à la même dose. La posologie quotidienne

peut être adaptée, une réduction de dose pourra être considérée en fonction de l'état clinique du patient.

Population pédiatrique:

La schizophrénie chez l'adolescent âgé de 15 ans ou plus: la dose recommandée de ABILIFY est de 10 mg/jour administré lors d'un schéma en une fois par jour pendant ou en dehors des repas. Le traitement s'initie à la dose de 2 mg (en utilisant ABILIFY solution buvable 1 mg/ml) pendant deux jours, titrée à 5 mg pendant deux jours supplémentaires afin d'atteindre la posologie quotidienne recommandée de 10 mg. Selon les cas, les augmentations posologiques suivantes sont administrées par tranches de 5 mg, sans dépasser la posologie quotidienne maximale de 30 mg (voir rubrique 5.1).

ABILIFY est efficace entre 10 à 30 mg/jour. Une efficacité accrue à des doses supérieures à la dose quotidienne de 10 mg n'a pas été démontrée, même si chaque patient peut avoir un bénéfice à une dose plus élevée.

L'utilisation de ABILIFY n'est pas recommandée chez les patients schizophrènes de moins de 15 ans car les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité sont insuffisantes (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus : la dose recommandée de ABILIFY est de 10 mg/jour administré en une seule prise pendant ou en dehors des repas. Le traitement s'initie à la dose de 2 mg (en utilisant ABILIFY solution buvable 1 mg/ml) pendant 2 jours, titrée à 5 mg pendant 2 jours supplémentaires afin d'atteindre la posologie quotidienne recommandée de 10 mg.

La durée du traitement doit être aussi courte que nécessaire afin de contrôler les symptômes et ne doit pas dépasser 12 semaines. Une efficacité accrue à des doses supérieures à la dose quotidienne de 10 mg n'a pas été démontrée et une dose quotidienne de 30 mg a été associée à une augmentation substantielle de l'incidence des effets indésirables significatifs incluant les symptômes extrapyramidaux (SEP), la fatigue et la prise de poids (voir rubrique 4.8). Par conséquent, des doses supérieures à 10 mg/jour doivent être utilisées pour des cas exceptionnels et associées à une surveillance clinique étroite (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Les patients plus jeunes présentent un risque plus élevé de développer des événements indésirables associés à l'aripiprazole. Par conséquent, l'utilisation de ABILIFY n'est pas recommandée chez les patients de moins de 13 ans (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Irritabilité associée à un trouble autistique : la tolérance et l'efficacité de ABILIFY chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.1 mais aucune recommandation posologique ne peut être faite.

Insuffisants hépatiques: aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, les données disponibles sont insuffisantes pour établir des recommandations. L'administration doit se faire avec prudence chez ces patients. Cependant, la dose quotidienne maximale de 30 mg peut être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisants rénaux : aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

Patients âgés : l'efficacité d'ABILIFY dans le traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires de type I chez les patients âgés de 65 ans et plus n'a pas été établie. En raison d'une sensibilité plus grande de cette population, une dose initiale plus faible doit être envisagée lorsque des raisons cliniques le justifient (voir rubrique 4.4).

Sexe : aucune adaptation posologique n'est requise chez la femme par rapport à l'homme (voir rubrique 5.2).

Fumeurs: aucune adaptation posologique n'est requise chez les fumeurs compte tenu du métabolisme de l'aripiprazole (voir rubrique 4.5).

Ajustements posologiques liés aux interactions:

Lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou du CYP2D6 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être réduite. Lorsque l'inhibiteur du CYP3A4 ou CYP2D6 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être augmentée (voir rubrique 4.5).

Lors de l'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être augmentée. Lorsque l'inducteur du CYP3A4 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être ramenée à la posologie recommandée (voir rubrique 4.5).

Mode d'administration

ABILIFY comprimés orodispersibles est utilisé par voie orale.

Le comprimé orodispersible doit être placé dans la bouche, sur la langue, où il sera rapidement dissous dans la salive. Il peut être pris avec ou sans liquide. Une fois dans la bouche, il est difficile de retirer intact le comprimé orodispersible. Le comprimé orodispersible étant friable, il doit être administré immédiatement après ouverture de la plaquette. Vous pouvez également dissoudre le comprimé dans l'eau et boire la suspension.

Les comprimés orodispersibles peuvent être utilisés comme une alternative aux comprimés chez les patients ayant des difficultés à avaler les comprimés d'ABILIFY (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lors d'un traitement antipsychotique, l'amélioration de l'état clinique du patient peut nécessiter plusieurs jours, voire plusieurs semaines. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant toute cette période.

La survenue d'un comportement suicidaire est inhérente aux psychoses et aux troubles de l'humeur et dans certains cas a été rapportée rapidement après l'initiation ou le changement du traitement antipsychotique, y compris avec un traitement par aripiprazole (voir rubrique 4.8). Une surveillance rapprochée des patients à haut risque doit accompagner le traitement antipsychotique. Les résultats d'une étude épidémiologique ont suggéré qu'il n'y avait pas d'augmentation de risque de comportements suicidaires avec l'aripiprazole par rapport aux autres antipsychotiques chez les patients présentant une schizophrénie ou un trouble bipolaire.

Troubles cardiovasculaires: l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients avec une pathologie cardiovasculaire connue (antécédent d'infarctus du myocarde ou de maladie cardiaque ischémique, insuffisance cardiaque, ou troubles de la conduction), une maladie cérébrovasculaire, toute pathologie pouvant favoriser une hypotension (déshydratation, hypovolémie, et traitement par des médicaments antihypertenseurs) ou une hypertension artérielle accélérée ou maligne.

Des cas d'événements thromboemboliques (ETEVE) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Comme les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque d'ETEVE, tous les facteurs de risque possibles d'ETEVE doivent être identifiés avant et pendant le traitement par ABILIFY et des mesures préventives doivent être prises.

Troubles de la conduction: dans les études cliniques avec l'aripiprazole, l'incidence de l'allongement du QT était comparable au placebo. Comme avec les autres antipsychotiques, l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients avec des antécédents familiaux d'allongement du QT.

Dyskinésie tardive: dans les études cliniques de durée inférieure ou égale à un an, menées préalablement à la mise sur le marché, les cas rapportés de dyskinésie survenue au cours du traitement par l'aripiprazole ont été peu fréquents. En cas d'apparition de signes et de symptômes de dyskinésie tardive chez un patient traité par ABILIFY, la réduction de la dose voire l'arrêt du traitement doivent être envisagés. Ces symptômes peuvent provisoirement s'aggraver ou même survenir après l'arrêt du traitement.

Autres symptômes extrapyramidaux: dans les études cliniques en pédiatrie avec l'aripiprazole, des symptômes tels qu'une akathisie et qu'un parkinsonisme ont été observés. Si d'autres signes et symptômes extrapyramidaux apparaissent chez un patient traité par ABILIFY, une diminution de la posologie et une surveillance clinique étroite doivent être envisagées.

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN): le SMN est un syndrome potentiellement mortel associé aux traitements antipsychotiques. Dans les études cliniques menées préalablement à la mise sur le marché, de rares cas de SMN ont été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole. Les signes cliniques du SMN sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'altération des facultés mentales et des signes d'instabilité neurovégétative (instabilité du pouls ou de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et troubles du rythme cardiaque). Peuvent s'ajouter des signes tels que élévation des CPK, myoglobinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë. Cependant, une élévation des CPK et une rhabdomyolyse, pas nécessairement liées au SMN, ont également été rapportées. Si un patient présente des signes ou des symptômes évoquant un SMN, ou une hyperthermie inexplicée non accompagnée d'autres signes de SMN, tous les médicaments antipsychotiques y compris ABILIFY doivent être arrêtés.

Convulsions: dans les études cliniques menées préalablement à la mise sur le marché, des cas peu fréquents de convulsions ont été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole. Par conséquent, l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou présentant une pathologie comportant des convulsions associées.

Patients âgés présentant un état psychotique associé à une démence:

Augmentation de la mortalité: dans trois études cliniques aripiprazole contrôlées *versus* placebo (n=938; âge moyen: 82,4 ans; intervalle: 56-99 ans), chez des patients âgés présentant un état psychotique associé à une maladie d'Alzheimer, les patients traités par aripiprazole ont eu un risque de mortalité plus élevé comparativement au placebo. L'incidence des décès dans le groupe des patients traités par aripiprazole a été de 3,5% comparé à 1,7% dans le groupe placebo. Bien que les causes de décès étaient variées, la plupart de ces décès semblaient être soit d'origine cardiovasculaire (par exemple insuffisance cardiaque, mort subite) soit d'origine infectieuse (par exemple pneumonie).

Effets indésirables cérébrovasculaires: dans ces mêmes études cliniques, des effets indésirables cérébrovasculaires (par exemple accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire), dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez ces patients (âge moyen: 84 ans; intervalle: 78-88 ans). Dans ces études, les effets indésirables cérébrovasculaires ont été rapportés chez 1,3% des patients traités par aripiprazole comparativement à 0,6% des patients traités par placebo. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Néanmoins, dans l'étude à dose fixe, un effet dose-dépendant significatif a été observé dans la survenue des effets indésirables cérébrovasculaires chez les patients traités par aripiprazole.

ABILIFY n'est pas indiqué dans le traitement des états psychotiques associés à une démence.

Hyperglycémie et diabète: des cas d'hyperglycémie, parfois graves et associés à une acidocétose ou un coma, avec une issue fatale pour certains cas, ont été rapportés chez les patients traités par les médicaments antipsychotiques atypiques, y compris ABILIFY. L'obésité et les antécédents familiaux de diabète sont des facteurs de risque pouvant favoriser les complications. Dans les études cliniques menées avec aripiprazole, il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes aripiprazole et placebo, concernant l'incidence d'effets indésirables liés à une hyperglycémie (dont le

diabète), ou concernant des valeurs anormales de la glycémie. Les données nécessaires à une estimation précise du risque de survenue d'effets indésirables liés à une hyperglycémie chez les patients traités par ABILIFY et par tout autre antipsychotique atypique, permettant une comparaison directe, ne sont pas disponibles. Les signes et symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et fatigue) doivent être recherchés chez les patients traités par antipsychotiques atypiques, y compris ABILIFY. Une surveillance régulière est recommandée afin de détecter toute anomalie de la glycémie chez les patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque pouvant favoriser le développement d'un diabète.

Hypersensibilité : comme avec d'autres médicaments, des réactions d'hypersensibilité à type de symptômes allergiques peuvent survenir avec l'aripiprazole (voir rubrique 4.8).

Prise de poids: la prise de poids est souvent observée chez les patients schizophrènes et bipolaires ayant des épisodes maniaques en raison de comorbidités, de l'utilisation d'antipsychotiques connus pour entraîner des prises de poids et d'une mauvaise hygiène de vie, pouvant conduire à des complications graves. La prise de poids a été rapportée chez les patients traités par l'aripiprazole après sa commercialisation. Lorsqu'une prise de poids a été observée, il s'agissait généralement de patients qui présentaient des facteurs de risque significatifs tels qu'un antécédent de diabète, un trouble thyroïdien ou un adénome hypophysaire. Dans les études cliniques, l'aripiprazole n'a pas entraîné de prise de poids cliniquement significative chez l'adulte (voir rubrique 5.1). Dans des études cliniques chez des patients adolescents bipolaires au décours d'un épisode maniaque, une prise de poids a été associée à l'utilisation d'aripiprazole après 4 semaines de traitement. La prise de poids doit être surveillée chez les patients adolescents bipolaires lors d'épisodes maniaques. Si la prise de poids est cliniquement significative, une diminution de la posologie doit être envisagée (voir rubrique 4.8).

Dysphagie: des troubles de la motilité œsophagienne et des aspirations ont été associés à l'utilisation des traitements antipsychotiques, y compris ABILIFY. L'aripiprazole et les autres substances actives antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients à risque de pneumonie de déglutition.

Jeu pathologique : des cas de jeux pathologiques ont été rapportés chez des patients traités par ABILIFY après sa commercialisation, que ces patients aient ou non des antécédents de jeux pathologiques. Les patients ayant des antécédents de jeux pathologiques peuvent présenter un risque plus élevé et doivent être étroitement surveillés (voir rubrique 4.8).

Phénylcétonurie: ABILIFY comprimés orodispersibles contient de l'aspartam, qui se métabolise en phénylalanine, pouvant être nocif chez les personnes présentant une phénylcétonurie.

Patient présentant un TDAH associé : malgré la fréquence élevée des troubles bipolaires de type I associés à un TDAH, les données cliniques de sécurité sont très limitées concernant l'utilisation concomitante d'ABILIFY et de psychostimulants ; ainsi, une extrême prudence doit être exercée lorsque ces médicaments sont co-administrés.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Du fait de son activité antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques, l'aripiprazole peut augmenter l'effet de certains antihypertenseurs.

Compte tenu des principaux effets de l'aripiprazole sur le système nerveux central, la prudence est recommandée lors de l'association avec l'alcool ou d'autres médicaments à action centrale ayant des effets indésirables qui se surajoutent à ceux de l'aripiprazole, telle que la sédation (voir rubrique 4.8).

La prudence s'impose en cas d'administration concomitante de l'aripiprazole avec des médicaments connus pour entraîner un allongement du QT ou un déséquilibre électrolytique.

Interactions potentielles ayant un effet sur ABILIFY:

La famotidine, antihistaminique H2 inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique, réduit le taux d'absorption de l'aripiprazole, mais cet effet n'est pas considéré comme cliniquement significatif.

L'aripiprazole est métabolisé par de multiples voies impliquant les enzymes CYP2D6 et CYP3A4 mais pas les enzymes CYP1A. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise chez les fumeurs.

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP2D6 (quinidine) a augmenté l'ASC de l'aripiprazole de 107%, alors que la C_{max} était inchangée. L'ASC et la C_{max} du métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, ont été diminuées respectivement de 32% et 47%. La dose prescrite d'ABILIFY doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'ABILIFY avec la quinidine. D'autres inhibiteurs puissants du CYP2D6, telles que la fluoxétine et la paroxétine, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose s'appliquent.

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP3A4 (le kétoconazole) a augmenté l'ASC et la C_{max} de l'aripiprazole respectivement de 63% et 37%. L'ASC et la C_{max} du déhydro-aripiprazole ont été augmentées respectivement de 77% et 43%. Chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut conduire à des concentrations plasmatiques plus élevées d'aripiprazole, comparativement aux métaboliseurs rapides du CYP2D6. L'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 avec ABILIFY n'est envisagée que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus. La dose prescrite d'ABILIFY doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'ABILIFY avec le kétoconazole. D'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que l'itraconazole et les antiprotéases, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose sont recommandées.

A l'arrêt du traitement de l'inhibiteur du CYP2D6 ou du CYP3A4, la dose d' ABILIFY doit être ramenée à la posologie utilisée avant l'initiation du traitement concomitant.

Lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs faibles du CYP3A4 (par exemple, le diltiazem ou l'escitalopram) ou du CYP2D6 avec ABILIFY, des augmentations modérées des concentrations de l'aripiprazole peuvent être attendues.

Lors de l'administration concomitante de carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC de l'aripiprazole sont diminuées respectivement de 68% et 73%, comparativement à l'aripiprazole (30 mg) administré seul. De la même façon, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC du déhydro-aripiprazole sont diminuées respectivement de 69% et 71% lors de l'administration concomitante avec la carbamazépine, comparativement à l'aripiprazole administré seul.

La dose d' ABILIFY doit être multipliée par deux lorsqu'ABILIFY est co-administré avec la carbamazépine. D'autres inducteurs puissants du CYP3A4, tels que rifampicine, rifabutine, phénytoïne, phénobarbital, primidone, efavirenz, névirapine et le millepertuis, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes augmentations de dose sont recommandées. A l'arrêt du traitement de l'inducteur puissant du CYP3A4, la dose d'ABILIFY doit être ramenée à la posologie recommandée.

Il n'a pas été observé de variation cliniquement significative des concentrations d'aripiprazole lorsque le valproate ou le lithium était administré de manière concomitante à l'aripiprazole.

Syndrome sérotoninergique : des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés chez des patients traités par l'aripiprazole et des signes et des symptômes pouvant être liés à un syndrome sérotoninergique peuvent survenir notamment en cas d'administration concomitante avec des

médicaments sérotoninergiques tels que les ISRS/INSRS ou des médicaments connus pour augmenter les concentrations de l'aripiprazole (voir rubrique 4.8).

Effets potentiels d'ABILIFY sur les autres médicaments:

Dans les études cliniques, l'aripiprazole à des doses allant de 10 à 30 mg/jour n'a pas eu d'effet significatif sur le métabolisme des substrats du CYP2D6 (rapport dextrométhorphan/3-méthoxymorphinane), du 2C9 (warfarine), du 2C19 (oméprazole) et du 3A4 (dextrométhorphan). De plus, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole n'ont pas démontré de potentiel d'altération du métabolisme dépendant du CYP1A2 *in vitro*. Par conséquent, il est peu probable que l'aripiprazole soit à l'origine d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives impliquant ces enzymes.

Il n'a pas été observé de variation cliniquement significative des concentrations de valproate, de lithium ou de lamotrigine lorsque l'aripiprazole était administré de manière concomitante au valproate, au lithium ou à la lamotrigine.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Aucune étude contrôlée spécifique n'a été réalisée avec l'aripiprazole chez la femme enceinte. Des anomalies congénitales ont été rapportées ; cependant, une relation de causalité avec l'aripiprazole n'a pas pu être établie. Les études chez l'animal n'ont pas pu exclure une toxicité potentielle sur le développement (voir rubrique 5.3). Les patientes doivent être averties de la nécessité d'informer leur médecin de toute grossesse ou désir de grossesse au cours du traitement par l'aripiprazole. En raison d'informations insuffisantes sur la tolérance chez l'homme et des interrogations suscitées par les études de reproduction chez l'animal, le médicament ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf si le bénéfice attendu justifie clairement le risque potentiel pour le fœtus.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont aripiprazole) pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque de réactions indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et de durée après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, trouble de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

L'aripiprazole est excrété dans le lait maternel. L'allaitement doit donc être déconseillé aux patientes en cours de traitement par l'aripiprazole.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Comme avec d'autres antipsychotiques, les patients doivent être mis en garde quant à l'utilisation de machines, y compris la conduite de véhicules à moteur, et ce, jusqu'au moment où il apparaît raisonnablement certain que l'aripiprazole n'entraîne pas ce type d'effet indésirable. Certains patients pédiatriques atteints de troubles bipolaires de type I présentent une incidence plus élevée de somnolence et de fatigue (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Adultes :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant les études cliniques contrôlées *versus* placebo sont akathisie et nausées, chacun apparaissant chez plus de 3% des patients traités avec l'aripiprazole par voie orale.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés plus fréquemment ($\geq 1/100$) que sous placebo, ou ont été identifiés comme des effets indésirables pouvant être cliniquement significatifs (*):

Les fréquences ci-dessous sont définies en utilisant la convention suivante : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$).

Affections psychiatriques

<i>Fréquent: agitation, insomnie, anxiété</i> <i>Peu fréquent: dépression*</i>
Affections du système nerveux <i>Fréquent: troubles extrapyramidaux, akathisie, tremblement, étourdissement, somnolence, sédation, céphalée</i>
Affections oculaires <i>Fréquent: trouble de la vision</i>
Affections cardiaques <i>Peu fréquent: tachycardie*</i>
Affections vasculaires <i>Peu fréquent: hypotension orthostatique*</i>
Affections gastro-intestinales <i>Fréquent: dyspepsie, vomissements, nausées, constipation, hypersécrétion salivaire</i>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration <i>Fréquent: fatigue</i>

Symptômes extrapyramidaux: *Schizophrénie* : dans une étude clinique contrôlée long terme de 52 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux, comprenant parkinsonisme, akathisie, dystonie et dyskinésie, a été globalement plus faible chez les patients traités par l'aripiprazole (25,8%) comparativement aux patients traités par l'halopéridol (57,3%). Dans une étude clinique long-terme de 26 semaines contrôlée *versus* placebo, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 19% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 13,1% chez les patients traités par le placebo. Dans une autre étude clinique contrôlée long terme de 26 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 14,8% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 15,1% chez les patients traités par l'olanzapine. *Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I* – dans une étude clinique contrôlée à 12 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 23,5% chez les patients traités par aripiprazole et de 53,3% chez les patients traités par halopéridol. Dans une autre étude clinique à 12 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 26,6% chez les patients traités par aripiprazole et 17,6% chez les patients traités par lithium. Dans l'étude clinique contrôlée *versus* placebo long terme à 26 semaines de phase de maintenance, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 18,2% chez les patients traités par aripiprazole et de 15,7% chez les patients traités par le placebo.

Dans les études cliniques contrôlées *versus* placebo, l'incidence d'akathisie chez les patients bipolaires était de 12,1% avec aripiprazole et de 3,2% avec placebo. Chez les patients schizophrènes, l'incidence d'akathisie était de 6,2% avec aripiprazole et de 3,0% avec placebo.

Dystonie : *Effet de classe* : des symptômes de dystonie, contractions anormales prolongées d'un groupe musculaire ont été rapportés chez des patients prédisposés durant les premiers jours de traitement. Les symptômes dystoniques incluent : spasme des muscles de la nuque, progressant parfois vers une oppression de la gorge, une difficulté à avaler, une difficulté à respirer et/ou une protrusion de la langue. Alors que ces symptômes peuvent survenir à faibles doses, ils ont été rapportés plus fréquemment et avec une plus grande sévérité avec des antipsychotiques de première génération de forte puissance et à plus fortes doses. Un risque élevé de dystonie aiguë a été observé dans des groupes d'hommes et de jeunes.

Parmi les patients ayant présenté des variations des paramètres biologiques standards et lipidiques pouvant être cliniquement significatives (voir rubrique 5.1), il n'a pas été observé de différence importante de leur état clinique entre le groupe aripiprazole et le groupe placebo. Des élévations des CPK (créatine-phosphokinase), généralement transitoires et asymptomatiques, ont été observées chez 3,5% des patients traités par l'aripiprazole et chez 2,0% des patients traités par le placebo.

Autres données :

Des effets indésirables connus pour être associés aux traitements antipsychotiques ont également été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole (syndrome malin des neuroleptiques, dyskinésies tardives, convulsions, effets indésirables cérébrovasculaires et augmentation de la mortalité chez les patients âgés souffrant de démence, hyperglycémie et diabète) (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique :

Schizophrénie chez les adolescents âgés de 15 ans et plus :

Dans un essai clinique à court terme contre placebo mené chez 302 adolescents schizophrènes (âgés de 13 à 17 ans), la fréquence et la nature des effets indésirables étaient similaires à celles des adultes, à l'exception des réactions suivantes qui ont été rapportées plus fréquemment chez les adolescents sous aripiprazole que chez les adultes sous aripiprazole (et plus fréquemment que sous placebo): somnolence/sédation et trouble extrapyramidal ont été très fréquents ($\geq 1/10$), sécheresse de la bouche, augmentation de l'appétit et hypotension orthostatique ont été fréquemment rapportés ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Le profil de tolérance lors d'un essai d'extension, en ouvert, sur 26 semaines était similaire à celui observé lors de l'essai à court terme contre placebo.

L'analyse poolée d'une population d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, exposée au produit sur des périodes allant jusqu'à 2 ans, révèle une incidence de prolactine plasmatique basse chez les filles (< 3 ng/ml) et les garçons (< 2 ng/ml) de 29,5% et 48,3%, respectivement.

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans et plus :

La fréquence et la nature des effets indésirables chez les adolescents atteints de troubles bipolaires de type I étaient similaires à celles observées chez les adultes, à l'exception des réactions suivantes : très fréquemment ($\geq 1/10$) somnolence (23,0%), troubles extrapyramidaux (18,4%), akathisie (16,0%) et fatigue (11,8%) ; fréquemment ($\geq 1/100$, $< 1/10$) douleur abdominale supérieure, augmentation de la fréquence cardiaque, prise de poids, augmentation de l'appétit, contractions musculaires et dyskinésie.

Les effets indésirables suivants avaient une relation effet-dose possible : troubles extrapyramidaux (l'incidence était de 9,1% à une posologie de 10 mg, 28,8% à une posologie de 30 mg et 1,7% pour le placebo) ; et akathisie (l'incidence était de 12,1% à une posologie de 10 mg, 20,3% à une posologie de 30 mg et 1,7% pour le placebo).

Les variations moyennes de poids chez l'adolescent présentant des troubles bipolaires de type I après 12 et 30 semaines de traitement étaient respectivement de 2,4 kg et 5,8 kg avec l'aripiprazole et de 0,2 kg et 2,3 kg avec le placebo.

Dans la population pédiatrique, une somnolence et une fatigue ont été observés plus fréquemment chez les patients atteints de troubles bipolaires par rapport à ceux atteints de schizophrénie.

Dans la population pédiatrique atteinte de troubles bipolaires (patients âgés de 10 à 17 ans), exposée au produit sur des périodes allant jusqu'à 30 semaines, l'incidence des taux plasmatiques bas de prolactine était de 28,0% chez les filles (< 3 ng/ml) et de 53,3% chez les garçons.

Effets indésirables rapportés après la commercialisation:

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation. La fréquence de ces effets est considérée inconnue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique:	leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire:	réactions allergiques (par exemple réaction anaphylactique, œdème de Quincke comprenant gonflement de la langue, œdème de la langue, œdème de la face, prurit ou urticaire)
Affections endocrines:	hyperglycémie, diabète mellitus, diabète acidocétosique, coma diabétique hyperosmolaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition:	prise de poids, perte de poids, anorexie, hyponatrémie

Affections psychiatriques:	agitation, nervosité, jeu pathologique ; tentative de suicide, idées suicidaires, suicide accompli (voir. rubrique 4.4.)
Affections du système nerveux:	troubles de l'élocution, syndrome malin des neuroleptiques (SMN), grand mal épileptique, syndrome sérotoninergique
Affections cardiaques:	allongement du QT, arythmie ventriculaire, mort subite inexpliquée, arrêt cardiaque, torsades de pointes, bradycardie
Affections vasculaires:	syncope, hypertension, évènement thromboembolique (incluant embolie pulmonaire et thrombose veineuse
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinal:	spasmes oropharyngé, spasme laryngé, pneumonie de déglutition
Affections gastro-intestinales:	pancréatite, dysphagie, gêne au niveau de l'abdomen, gêne au niveau de l'estomac, diarrhée
Affections hépatobiliaires:	insuffisance hépatique, ictère, hépatite, augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation de la gamma glutamyl transférase (GGT), augmentation des phosphatases alcalines
Affections de la peau et du tissu sous-cutané:	rash, réaction de photosensibilité, alopecie, hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques:	rhabdomyolyse, myalgie, raideur
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales:	syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir section 4.6)
Affections du rein et des voies urinaires:	incontinence urinaire, rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein:	Priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration:	trouble de la régulation de la température (par exemple hypothermie, fièvre), douleur thoracique, œdème périphérique
Investigations:	augmentation de la Créatinine Phosphokinase, augmentation de la glycémie, variation de la glycémie, augmentation de l'hémoglobine glycosylée

4.9 Surdosage

Dans les études cliniques et après la commercialisation, les surdosages aigus, accidentels ou intentionnels, avec l'aripiprazole seul à des doses allant jusqu'à 1260 mg ont été rapportés chez les patients adultes, sans issue fatale. Les signes et symptômes potentiellement importants qui ont été observés comprenaient une léthargie, une augmentation de la pression artérielle, une somnolence, une tachycardie, des nausées et vomissements et la diarrhée. De plus, des cas de surdosage accidentels avec l'aripiprazole seul (à des doses allant jusqu'à 195 mg) ont été rapportés chez des enfants, sans issue fatale. Les signes et symptômes cliniques potentiellement graves qui ont été rapportés

comprenaient la somnolence, une perte de connaissance transitoire et des symptômes extrapyramidaux.

La prise en charge du surdosage est essentiellement symptomatique, par le maintien de la fonction respiratoire, d'une oxygénation et d'une ventilation, et par la prise en charge des symptômes. La possibilité d'une intoxication polymédicamenteuse doit être envisagée. Par conséquent, une surveillance cardiovasculaire doit être instaurée immédiatement et doit comprendre un enregistrement de l'électrocardiogramme en continu pour déceler d'éventuelles arythmies. Après tout surdosage confirmé ou suspecté avec l'aripiprazole, une surveillance médicale étroite et cardiovasculaire doivent être poursuivies jusqu'à la guérison du patient.

L'administration de 50 g de charbon activé, une heure après l'administration d'aripiprazole, a diminué la C_{max} de l'aripiprazole d'environ 41% et l'ASC d'environ 51%, ce qui suggère que le charbon peut être efficace pour le traitement du surdosage.

Bien qu'il n'y ait pas d'information concernant l'intérêt de l'hémodialyse dans le traitement d'un surdosage avec l'aripiprazole, il est peu probable que l'hémodialyse soit utile pour la prise en charge du surdosage puisque l'aripiprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: autres antipsychotiques, code ATC: N05AX12

L'efficacité de l'aripiprazole dans la schizophrénie et dans les troubles bipolaires de type I pourrait être due à l'association de son activité agoniste partiel sur le récepteur dopaminergique D2 et sérotoninergique 5-HT1a et de son activité antagoniste sur le récepteur sérotoninergique 5-HT2a. L'aripiprazole a montré des propriétés antagonistes dans des modèles animaux d'hyperactivité dopaminergique et des propriétés agonistes dans des modèles animaux d'hypoactivité dopaminergique. L'aripiprazole a montré une grande affinité *in vitro* pour les récepteurs dopaminergiques D2 et D3, sérotoninergiques 5-HT1a et 5-HT2a, et une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D4, sérotoninergiques 5-HT2c et 5-HT7, α_1 -adrénergiques et histaminiques H1. L'aripiprazole a également montré une affinité modérée pour le site de recapture de la sérotonine et pas d'affinité notable pour les récepteurs muscariniques. Une interaction avec des récepteurs autres que les sous-types dopaminergiques et sérotoninergiques peut expliquer certains autres effets cliniques de l'aripiprazole. Dans une étude de tomographie par émission de positron chez le volontaire sain, utilisant des doses allant de 0,5 à 30 mg administrées en une prise quotidienne pendant deux semaines, l'aripiprazole a entraîné une réduction dose-dépendante de la liaison du ^{11}C -raclopride (un ligand du récepteur D2/D3) au niveau du noyau caudé et du putamen.

Informations complémentaires sur les études cliniques chez l'adulte :

Schizophrénie:

Dans trois études court terme (4 à 6 semaines) contrôlées *versus* placebo portant sur 1.228 patients adultes schizophrènes présentant des symptômes positifs ou négatifs, l'aripiprazole a montré une amélioration significativement plus importante des symptômes psychotiques comparativement au placebo.

Chez les patients adultes ayant initialement répondu au traitement, ABILIFY a démontré son efficacité à maintenir cette amélioration clinique au long cours. Dans une étude contrôlée *versus* halopéridol, le pourcentage de patients répondeurs avec maintien de la réponse au traitement à 52 semaines était similaire dans les deux groupes (aripiprazole 77% et halopéridol 73%). Le pourcentage total de patients ayant terminés l'étude était significativement plus élevé chez les patients sous aripiprazole (43%) que chez les patients sous halopéridol (30%). Les scores des échelles utilisées comme critères secondaires, comprenant l'échelle PANSS et l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg

(MADRS), ont montré une amélioration sous aripiprazole significativement plus importante que sous halopéridol.

Dans une étude contrôlée *versus* placebo de 26 semaines chez des patients adultes schizophrènes stabilisés, la réduction du taux de rechute a été significativement plus importante dans le groupe aripiprazole (34%) par rapport au groupe placebo (57%).

Prise de poids :

Dans les études cliniques, l'aripiprazole n'a pas provoqué de prise de poids cliniquement significative. Dans une étude internationale de 26 semaines en double aveugle et contrôlée *versus* olanzapine, ayant porté sur 314 patients adultes schizophrènes et dont le critère principal était la prise de poids, les patients ayant eu une prise de poids d'au moins 7% (c'est à dire une prise de poids d'au moins 5,6 kg pour un poids moyen à l'inclusion d'environ 80,5 kg) étaient significativement moins nombreux sous aripiprazole (N= 18, ou 13% des patients évaluable), comparativement à l'olanzapine (N= 45, ou 33% des patients évaluable).

Paramètres lipidiques :

Dans une analyse poolée des études cliniques contrôlées *versus* placebo chez l'adulte sur les paramètres lipidiques, il n'a pas été démontré que l'aripiprazole entraînait des modifications cliniquement significatives du taux de cholestérol total, de triglycérides, d'HDL et de LDL.

- Cholestérol total : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 5,18 mmol/l) à un niveau élevé (\geq 6,22 mmol/l) était de 2,5% pour l'aripiprazole et de 2,8% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,15 mmol/l (IC 95% : -0,182 ; -0,115) pour l'aripiprazole et de -0,11 mmol/l (IC 95% : -0,148 ; -0,066) pour le placebo.

- Triglycérides à jeun : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 1,69 mmol/l) à un niveau élevé (\geq 2,26 mmol/l) était de 7,4% pour aripiprazole et de 7,0% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,11 mmol/l (IC 95% : -0,182 ; -0,046) pour l'aripiprazole et de -0,07 mmol/l (IC 95% : -0,148 ; 0,007) pour le placebo.

- HDL : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (\geq 1,04 mmol/l) à un niveau bas (<1,04 mmol/l) était de 11,4% pour l'aripiprazole et de 12,5% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,03 mmol/l (IC 95% : -0,046 ; -0,017) pour l'aripiprazole et de -0,04 mmol/l (IC 95% : -0,056 ; -0,022) pour le placebo.

- LDL à jeun : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 2,59 mmol/l) à un niveau élevé (\geq 4,14 mmol/l) était de 0,6% pour l'aripiprazole et de 0,7% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,09 mmol/l (IC 95% : -0,139 ; -0,047) pour l'aripiprazole et de -0,06 mmol/l (IC 95% : -0,116 ; -0,012) pour le placebo.

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I:

Dans deux études cliniques de 3 semaines à dose flexible en monothérapie, contrôlées *versus* placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, l'aripiprazole a montré une efficacité supérieure au placebo dans la réduction des symptômes maniaques sur 3 semaines. Ces études cliniques incluaient des patients avec ou sans caractéristiques psychotiques et avec ou sans cycle rapide.

Dans une étude clinique de 3 semaines à dose fixe en monothérapie, contrôlée *versus* placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, l'aripiprazole n'a pas réussi à démontrer une efficacité supérieure au placebo.

Dans deux études cliniques de 12 semaines en monothérapie contrôlées *versus* placebo et *versus* substance active chez des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I avec ou sans caractéristiques psychotiques, l'aripiprazole a montré une efficacité supérieure au placebo à la 3^{ème} semaine et un maintien de l'efficacité comparable au lithium ou à l'halopéridol à la 12^{ème} semaine. L'aripiprazole a également montré une proportion comparable de patients en rémission symptomatique de la manie par rapport au lithium ou à l'halopéridol à la 12^{ème} semaine.

Dans une étude clinique de 6 semaines contrôlée *versus* placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, avec ou sans

caractéristiques psychotiques qui étaient partiellement non répondeurs au lithium ou au valproate en monothérapie pendant 2 semaines à des taux sériques thérapeutiques, l'association d'aripiprazole a eu pour effet une efficacité supérieure au lithium ou au valproate en monothérapie sur la réduction des symptômes maniaques.

Dans une étude clinique de 26 semaines contrôlée *versus* placebo, suivie d'une phase d'extension de 74 semaines, chez des patients maniaques arrivés au stade de rémission sous aripiprazole pendant une phase de stabilisation, avant la randomisation, aripiprazole a montré une supériorité par rapport au placebo dans la prévention des récurrence bipolaires, principalement en prévenant les récurrences d'épisodes maniaques mais n'a pas réussi à montrer une supériorité sur le placebo dans la prévention des récurrences des épisodes dépressifs.

Lors d'un essai contrôlé *versus* placebo, sur 52 semaines, mené chez des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I ayant atteint une rémission prolongée (scores totaux Y-MRS and MADRS ≤ 12) sous aripiprazole (10 mg/jour à 30 mg/jour) en association au lithium ou au valproate pendant 12 semaines consécutives, l'association à l'aripiprazole a démontré une supériorité sur le placebo avec une diminution de risque de 46% (*hazard ratio* de 0,54) dans la prévention des récurrences bipolaires et une diminution de risque de 65% (*hazard ratio* de 0,35) dans la prévention des récurrences d'épisodes maniaques comparé au placebo en association. L'aripiprazole en association a démontré une supériorité sur le placebo sur le score CGI-BP de sévérité de la maladie (manie), critère d'évaluation secondaire.

Dans cet essai, les investigateurs ont assigné aux patients, en ouvert, soit du lithium soit du valproate en monothérapie, afin de déterminer une non-réponse partielle. Les patients étaient stabilisés pendant au moins 12 semaines consécutives avec l'association aripiprazole et le même thymorégulateur. Les patients stabilisés ont ensuite été randomisés afin de continuer le même thymorégulateur avec l'aripiprazole ou le placebo en double-aveugle. Quatre sous-groupes de thymorégulateurs ont été évalués pendant la phase randomisée : aripiprazole + lithium; aripiprazole + valproate; placebo + lithium; placebo + valproate.

Les taux Kaplan-Meier pour la récurrence de tout épisode d'humeur dans le bras des traitements en association étaient de 16% pour aripiprazole + lithium et de 18% pour aripiprazole + valproate comparés à 45% pour placebo + lithium et de 19% pour placebo + valproate.

Population pédiatrique:

Schizophrénie chez l'adolescent :

Dans un essai de 6 semaines contre placebo mené chez 302 patients adolescents schizophrènes (âgés de 13 à 17 ans), présentant des symptômes positifs ou négatifs, l'aripiprazole a été associé à une amélioration statistiquement significative des symptômes psychotiques supérieure au placebo.

Dans une sous-analyse de patients adolescents âgés de 15 à 17 ans, représentant 74% de la population totale incluse, le maintien de l'effet a été observé sur l'essai d'extension de 26 semaines en ouvert.

Episodes maniaques dans troubles bipolaires de type I chez l'enfant et l'adolescent :

L'aripiprazole a été étudié lors d'un essai de 30 semaines contrôlé *versus* placebo conduit chez 296 enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans), atteints de troubles bipolaires de type I avec des épisodes maniaques ou mixtes accompagnés ou non de caractéristiques psychotiques selon les critères du DSM-IV, et présentant un score YMRS initial ≥ 20 . Parmi les patients inclus dans l'analyse principale d'efficacité, 139 patients présentaient un diagnostic de TDAH associé.

L'aripiprazole a montré une supériorité dans l'évolution du score total YMRS aux 4^{ème} et 12^{ème} semaines par rapport au placebo. Dans une analyse post-hoc, l'amélioration par rapport au placebo a été plus marquée chez les patients présentant une comorbidité de TDAH comparé au groupe sans TDAH, alors qu'il n'y avait pas de différence avec le placebo. L'effet sur la prévention des récurrences n'a pas été établi.

Tableau 1 : Amélioration moyenne du score YMRS initial par pathologie psychiatrique associée

Avec pathologie psychiatrique associée	Semaine 4	Semaine 12	TDAH	Semaine 4	Semaine 12
Abilify 10 mg (n=48)	14,9	15,1	Abilify 10 mg (n=44)	15,2	15,6
Abilify 30 mg (n=51)	16,7	16,9	Abilify 30 mg (n=48)	15,9	16,7
Placebo (n=52) ^a	7,0	8,2	Placebo (n=47) ^b	6,3	7,0
Sans pathologie psychiatrique associée	Semaine 4	Semaine 12	Sans TDAH	Semaine 4	Semaine 12
Abilify 10 mg (n=27)	12,8	15,9	Abilify 10 mg (n=37)	12,7	15,7
Abilify 30 mg (n=25)	15,3	14,7	Abilify 30 mg (n=30)	14,6	13,4
Placebo (n=18)	9,4	9,7	Placebo (n=25)	9,9	10,0

^an=51 à la 4^{ème} semaine

^bn=46 à la 4^{ème} semaine

Les événements indésirables les plus fréquents survenus au cours du traitement chez les patients recevant 30 mg d'aripiprazole étaient les troubles extrapyramidaux (28,3%), la somnolence (27,3%), les céphalées (23,2%) et les nausées (14,1%). La prise moyenne de poids dans un intervalle de traitement de 30 semaines était de 2,9 kg comparé à 0,98 kg chez les patients traités par le placebo.

Irritabilité associée à un trouble autistique chez les patients pédiatriques (voir rubrique 4.2): l'aripiprazole a été étudié chez des patients âgés de 6 à 17 ans à travers 2 études de 8 semaines, contrôlées *versus* placebo [l'une à dose flexible (2-15 mg/jour) et l'autre à dose fixe (5, 10 ou 15 mg/jour)] et une étude en ouvert de 52 semaines. La dose initiale était de 2 mg/jour, augmentée à 5 mg/jour au bout d'une semaine, puis augmentée par paliers hebdomadaires de 5 mg/jour jusqu'à atteindre la dose requise. Plus de 75% des patients avaient un âge inférieur à 13 ans. L'aripiprazole a démontré une supériorité statistiquement significative comparativement au placebo sur la sous-échelle "irritabilité" de l'échelle Aberrant Behaviour Checklist. Néanmoins, la pertinence clinique de ces résultats n'a pas été établie. Le profil de tolérance incluait l'évaluation de la prise de poids et des modifications des taux de prolactine. La durée de l'étude de tolérance long terme était limitée à 52 semaines. Dans les études poolées, l'incidence des taux plasmatiques bas de prolactine chez les filles (<3 ng/ml) et les garçons (<2 ng/ml), dans le groupe des patients traités par aripiprazole, était respectivement de 27/46 (58,7%) et 258/298 (86,6%). Dans les études contrôlées *versus* placebo, la prise moyenne de poids était de 0,4 kg pour le bras placebo et de 1,6 kg pour le bras aripiprazole.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ABILIFY dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires affectifs (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le comprimé orodispersible d'aripiprazole est bioéquivalent au comprimé d'aripiprazole, avec un taux et un niveau d'absorption similaires. Les comprimés orodispersibles d'aripiprazole peuvent être utilisés comme une alternative aux comprimés.

Absorption:

L'aripiprazole est bien absorbé avec un pic plasmatique atteint dans les 3–5 heures après administration. L'aripiprazole subit un métabolisme pré-systémique minime. La biodisponibilité orale absolue du comprimé est de 87%. Un repas riche en graisses n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Distribution:

L'aripiprazole est largement distribué dans l'organisme avec un volume apparent de distribution de 4,9 l/kg indiquant une distribution extravasculaire importante. Aux concentrations thérapeutiques, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole sont liés à plus de 99% aux protéines plasmatiques, et principalement à l'albumine.

Métabolisme:

L'aripiprazole est largement métabolisé par le foie, principalement par trois voies de biotransformation: la déhydrogénation, l'hydroxylation et la N-déalkylation. D'après les études *in vitro*, les enzymes CYP3A4 et CYP2D6 sont responsables de la déhydrogénation et de l'hydroxylation de l'aripiprazole, la N-déalkylation étant catalysée par le CYP3A4. L'aripiprazole est la principale entité présente dans la circulation systémique. A l'état d'équilibre, le métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, représente environ 40% de l'ASC de l'aripiprazole dans le plasma.

Élimination :

La demi-vie moyenne d'élimination de l'aripiprazole est d'environ 75 heures chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6 et d'environ 146 heures chez les métaboliseurs lents du CYP2D6.

La clairance corporelle totale de l'aripiprazole est de 0,7 ml/min/kg, et est principalement hépatique.

Après administration orale unique de ¹⁴C-aripiprazole, environ 27% de la radioactivité administrée a été retrouvée dans les urines et environ 60% dans les selles. Moins de 1% d'aripiprazole inchangé a été éliminé dans les urines et approximativement 18% a été retrouvé inchangé dans les selles.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole chez les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans était similaire à celle des adultes après correction des différences de poids corporels.

Patients âgés :

La pharmacocinétique de l'aripiprazole n'est pas différente chez les sujets âgés sains et les sujets adultes plus jeunes. De même, aucun effet détectable lié à l'âge n'a été trouvé lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients schizophrènes.

Sexe :

La pharmacocinétique de l'aripiprazole n'est pas différente chez les sujets sains de sexe masculin et ceux de sexe féminin. De même, aucun effet détectable lié au sexe n'a été trouvé lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients schizophrènes.

Fumeurs et origine ethnique :

L'analyse de population n'a pas révélé de différence cliniquement significative liée à l'origine ethnique ou d'effet lié au tabac sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Insuffisants rénaux :

Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole sont similaires chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les sujets sains jeunes.

Insuffisants hépatiques :

Une étude en dose unique chez des sujets présentant une cirrhose hépatique de différents degrés (Child-Pugh Classes A, B, et C) n'a pas montré d'effet significatif de l'insuffisance hépatique sur la

pharmacocinétique de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole. Toutefois, cette étude a inclus seulement 3 patients avec une cirrhose du foie de Classe C, ce qui est insuffisant pour conclure sur leur capacité métabolique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et de toxicité pour les fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des effets toxicologiquement significatifs ont été observés seulement à des doses ou à des expositions largement supérieures à la dose ou à l'exposition maximale chez l'homme, montrant que ces effets étaient limités ou non significatifs en pratique clinique. Ces effets comprenaient une toxicité corticosurrénalienne dose-dépendante (accumulation de pigments de lipofuscine et/ou perte de cellules parenchymateuses) chez le rat après 104 semaines pour des doses allant de 20 à 60 mg/kg/jour (3 à 10 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme) et une augmentation des carcinomes corticosurrénaliens et des complexes adénomes/carcinomes corticosurrénaliens chez la rate pour une dose à 60 mg/kg/jour (10 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme). La plus haute exposition non oncogène chez la rate a été 7 fois l'exposition chez l'homme à la dose recommandée.

De plus, il a été observé une lithiase du cholédoque suite à la précipitation des dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile du singe après administration orale répétée de doses allant de 25 à 125 mg/kg/jour (1 à 3 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme ou 16 à 81 fois la dose maximale recommandée chez l'homme exprimée en mg/m²). Toutefois, les concentrations des dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile humaine à la dose la plus forte proposée, 30 mg par jour, étaient inférieures ou égales à 6% des concentrations biliaires retrouvées chez les singes inclus dans l'étude de 39 semaines et étaient bien en deçà (6%) de leurs limites de solubilité *in vitro*.

Dans des études à dose répétée menées chez le rat et le chien juvéniles, le profil toxicologique de l'aripiprazole était comparable à celui observé chez l'animal adulte et aucune neurotoxicité ou aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé.

L'aripiprazole a été considéré non génotoxique sur la base des résultats d'une batterie d'études standards de génotoxicité. L'aripiprazole n'a pas altéré la fertilité dans les études de toxicité de la reproduction. Une toxicité sur le développement, comprenant un retard dose-dépendant de l'ossification fœtale et d'éventuels effets tératogènes, a été observée chez les rats pour des doses correspondant à une exposition infra-thérapeutique (basée sur l'ASC) et chez les lapins pour des doses correspondant à une exposition égale à 3 et 11 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme. Une toxicité maternelle a été observée à des doses similaires à celles responsables de la toxicité sur le développement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Silicate de calcium
Croscarmellose sodique
Crospovidone
Dioxyde de silicone
Xylitol
Cellulose microcristalline
Aspartam (E951)
Acésulfame potassique
Arôme vanille (vanilline et éthyle vanilline)

Acide tartrique
Stéarate de magnésium

Oxyde ferrique rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boite de 14 x 1 comprimés en plaquettes formées à froid prédécoupées en dose unitaire
Boite de 28 x 1 comprimés en plaquettes formées à froid prédécoupées en dose unitaire
Boite de 49 x 1 comprimés en plaquettes formées à froid prédécoupées en dose unitaire.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House, Highbridge Estate, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1LX - Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/04/276/024-026

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 4 juin 2004
Date du dernier renouvellement: 4 juin 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ABILIFY 15 mg comprimés orodispersibles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé orodispersible contient 15 mg d'aripiprazole.

Excipient: 3 mg aspartame (E951) par comprimé orodispersible.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé orodispersible

Rond et jaune, gravé "A" au dessus de "641" sur un coté et "15" sur l'autre côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ABILIFY est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans ou plus.

ABILIFY est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez l'adulte ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole (voir rubrique 5.1).

ABILIFY est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusque 12 semaines (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes:

Schizophrénie: la posologie initiale recommandée pour ABILIFY est de 10 ou 15 mg/jour avec une posologie d'entretien de 15 mg/jour, en une seule prise, pendant ou en dehors des repas.

ABILIFY est efficace dans un intervalle de doses allant de 10 à 30 mg/jour. Une augmentation de l'efficacité pour des doses supérieures à la dose quotidienne recommandée de 15 mg n'a pas été démontrée, toutefois certains patients peuvent bénéficier d'une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg.

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I: la posologie initiale recommandée pour ABILIFY est de 15 mg une fois par jour pendant ou en dehors des repas, en monothérapie ou en association (voir rubrique 5.1). Certains patients peuvent recevoir une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg.

Prévention des récurrences des épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I: pour la prévention des récurrences d'épisodes maniaques chez des patients traités par aripiprazole en monothérapie ou en association, le traitement sera maintenu à la même dose. La posologie quotidienne

peut être adaptée, une réduction de dose pourra être considérée en fonction de l'état clinique du patient.

Population pédiatrique:

La schizophrénie chez l'adolescent âgé de 15 ans ou plus: la dose recommandée de ABILIFY est de 10 mg/jour administré lors d'un schéma en une fois par jour pendant ou en dehors des repas. Le traitement s'initie à la dose de 2 mg (en utilisant ABILIFY solution buvable 1 mg/ml) pendant deux jours, titrée à 5 mg pendant deux jours supplémentaires afin d'atteindre la posologie quotidienne recommandée de 10 mg. Selon les cas, les augmentations posologiques suivantes sont administrées par tranches de 5 mg, sans dépasser la posologie quotidienne maximale de 30 mg (voir rubrique 5.1).

ABILIFY est efficace entre 10 à 30 mg/jour. Une efficacité accrue à des doses supérieures à la dose quotidienne de 10 mg n'a pas été démontrée, même si chaque patient peut avoir un bénéfice à une dose plus élevée.

L'utilisation de ABILIFY n'est pas recommandée chez les patients schizophrènes de moins de 15 ans car les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité sont insuffisantes (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus : la dose recommandée de ABILIFY est de 10 mg/jour administré en une seule prise pendant ou en dehors des repas. Le traitement s'initie à la dose de 2 mg (en utilisant ABILIFY solution buvable 1 mg/ml) pendant 2 jours, titrée à 5 mg pendant 2 jours supplémentaires afin d'atteindre la posologie quotidienne recommandée de 10 mg.

La durée du traitement doit être aussi courte que nécessaire afin de contrôler les symptômes et ne doit pas dépasser 12 semaines. Une efficacité accrue à des doses supérieures à la dose quotidienne de 10 mg n'a pas été démontrée et une dose quotidienne de 30 mg a été associée à une augmentation substantielle de l'incidence des effets indésirables significatifs incluant les symptômes extrapyramidaux (SEP), la fatigue et la prise de poids (voir rubrique 4.8). Par conséquent, des doses supérieures à 10 mg/jour doivent être utilisées pour des cas exceptionnels et associées à une surveillance clinique étroite (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Les patients plus jeunes présentent un risque plus élevé de développer des événements indésirables associés à l'aripiprazole. Par conséquent, l'utilisation de ABILIFY n'est pas recommandée chez les patients de moins de 13 ans (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Irritabilité associée à un trouble autistique : la tolérance et l'efficacité de ABILIFY chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.1 mais aucune recommandation posologique ne peut être faite.

Insuffisants hépatiques: aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, les données disponibles sont insuffisantes pour établir des recommandations. L'administration doit se faire avec prudence chez ces patients. Cependant, la dose quotidienne maximale de 30 mg peut être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisants rénaux : aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

Patients âgés : l'efficacité d'ABILIFY dans le traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires de type I chez les patients âgés de 65 ans et plus n'a pas été établie. En raison d'une sensibilité plus grande de cette population, une dose initiale plus faible doit être envisagée lorsque des raisons cliniques le justifient (voir rubrique 4.4).

Sexe : aucune adaptation posologique n'est requise chez la femme par rapport à l'homme (voir rubrique 5.2).

Fumeurs: aucune adaptation posologique n'est requise chez les fumeurs compte tenu du métabolisme de l'aripiprazole (voir rubrique 4.5).

Ajustements posologiques liés aux interactions:

Lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou du CYP2D6 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être réduite. Lorsque l'inhibiteur du CYP3A4 ou CYP2D6 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être augmentée (voir rubrique 4.5).

Lors de l'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être augmentée. Lorsque l'inducteur du CYP3A4 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être ramenée à la posologie recommandée (voir rubrique 4.5).

Mode d'administration

ABILIFY comprimés orodispersibles est utilisé par voie orale.

Le comprimé orodispersible doit être placé dans la bouche, sur la langue, où il sera rapidement dissous dans la salive. Il peut être pris avec ou sans liquide. Une fois dans la bouche, il est difficile de retirer intact le comprimé orodispersible. Le comprimé orodispersible étant friable, il doit être administré immédiatement après ouverture de la plaquette. Vous pouvez également dissoudre le comprimé dans l'eau et boire la suspension.

Les comprimés orodispersibles peuvent être utilisés comme une alternative aux comprimés chez les patients ayant des difficultés à avaler les comprimés d'ABILIFY (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lors d'un traitement antipsychotique, l'amélioration de l'état clinique du patient peut nécessiter plusieurs jours, voire plusieurs semaines. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant toute cette période.

La survenue d'un comportement suicidaire est inhérente aux psychoses et aux troubles de l'humeur et dans certains cas a été rapportée rapidement après l'initiation ou le changement du traitement antipsychotique, y compris avec un traitement par aripiprazole (voir rubrique 4.8). Une surveillance rapprochée des patients à haut risque doit accompagner le traitement antipsychotique. Les résultats d'une étude épidémiologique ont suggéré qu'il n'y avait pas d'augmentation de risque de comportements suicidaires avec l'aripiprazole par rapport aux autres antipsychotiques chez les patients présentant une schizophrénie ou un trouble bipolaire.

Troubles cardiovasculaires: l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients avec une pathologie cardiovasculaire connue (antécédent d'infarctus du myocarde ou de maladie cardiaque ischémique, insuffisance cardiaque, ou troubles de la conduction), une maladie cérébrovasculaire, toute pathologie pouvant favoriser une hypotension (déshydratation, hypovolémie, et traitement par des médicaments antihypertenseurs) ou une hypertension artérielle accélérée ou maligne.

Des cas d'événements thromboemboliques (ETEVE) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Comme les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque d'ETEVE, tous les facteurs de risque possibles d'ETEVE doivent être identifiés avant et pendant le traitement par ABILIFY et des mesures préventives doivent être prises.

Troubles de la conduction: dans les études cliniques avec l'aripiprazole, l'incidence de l'allongement du QT était comparable au placebo. Comme avec les autres antipsychotiques, l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients avec des antécédents familiaux d'allongement du QT.

Dyskinésie tardive: dans les études cliniques de durée inférieure ou égale à un an, menées préalablement à la mise sur le marché, les cas rapportés de dyskinésie survenue au cours du traitement par l'aripiprazole ont été peu fréquents. En cas d'apparition de signes et de symptômes de dyskinésie tardive chez un patient traité par ABILIFY, la réduction de la dose voire l'arrêt du traitement doivent être envisagés. Ces symptômes peuvent provisoirement s'aggraver ou même survenir après l'arrêt du traitement.

Autres symptômes extrapyramidaux: dans les études cliniques en pédiatrie avec l'aripiprazole, des symptômes tels qu'une akathisie et qu'un parkinsonisme ont été observés. Si d'autres signes et symptômes extrapyramidaux apparaissent chez un patient traité par ABILIFY, une diminution de la posologie et une surveillance clinique étroite doivent être envisagées.

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN): le SMN est un syndrome potentiellement mortel associé aux traitements antipsychotiques. Dans les études cliniques menées préalablement à la mise sur le marché, de rares cas de SMN ont été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole. Les signes cliniques du SMN sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'altération des facultés mentales et des signes d'instabilité neurovégétative (instabilité du pouls ou de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et troubles du rythme cardiaque). Peuvent s'ajouter des signes tels que élévation des CPK, myoglobinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë. Cependant, une élévation des CPK et une rhabdomyolyse, pas nécessairement liées au SMN, ont également été rapportées. Si un patient présente des signes ou des symptômes évoquant un SMN, ou une hyperthermie inexplicée non accompagnée d'autres signes de SMN, tous les médicaments antipsychotiques y compris ABILIFY doivent être arrêtés.

Convulsions: dans les études cliniques menées préalablement à la mise sur le marché, des cas peu fréquents de convulsions ont été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole. Par conséquent, l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou présentant une pathologie comportant des convulsions associées.

Patients âgés présentant un état psychotique associé à une démence:

Augmentation de la mortalité: dans trois études cliniques aripiprazole contrôlées *versus* placebo (n=938; âge moyen: 82,4 ans; intervalle: 56-99 ans), chez des patients âgés présentant un état psychotique associé à une maladie d'Alzheimer, les patients traités par aripiprazole ont eu un risque de mortalité plus élevé comparativement au placebo. L'incidence des décès dans le groupe des patients traités par aripiprazole a été de 3,5% comparé à 1,7% dans le groupe placebo. Bien que les causes de décès étaient variées, la plupart de ces décès semblaient être soit d'origine cardiovasculaire (par exemple insuffisance cardiaque, mort subite) soit d'origine infectieuse (par exemple pneumonie).

Effets indésirables cérébrovasculaires: dans ces mêmes études cliniques, des effets indésirables cérébrovasculaires (par exemple accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire), dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez ces patients (âge moyen: 84 ans; intervalle: 78-88 ans). Dans ces études, les effets indésirables cérébrovasculaires ont été rapportés chez 1,3% des patients traités par aripiprazole comparativement à 0,6% des patients traités par placebo. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Néanmoins, dans l'étude à dose fixe, un effet dose-dépendant significatif a été observé dans la survenue des effets indésirables cérébrovasculaires chez les patients traités par aripiprazole.

ABILIFY n'est pas indiqué dans le traitement des états psychotiques associés à une démence.

Hyperglycémie et diabète: des cas d'hyperglycémie, parfois graves et associés à une acidocétose ou un coma, avec une issue fatale pour certains cas, ont été rapportés chez les patients traités par les médicaments antipsychotiques atypiques, y compris ABILIFY. L'obésité et les antécédents familiaux de diabète sont des facteurs de risque pouvant favoriser les complications. Dans les études cliniques menées avec aripiprazole, il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes aripiprazole et placebo, concernant l'incidence d'effets indésirables liés à une hyperglycémie (dont le

diabète), ou concernant des valeurs anormales de la glycémie. Les données nécessaires à une estimation précise du risque de survenue d'effets indésirables liés à une hyperglycémie chez les patients traités par ABILIFY et par tout autre antipsychotique atypique, permettant une comparaison directe, ne sont pas disponibles. Les signes et symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et fatigue) doivent être recherchés chez les patients traités par antipsychotiques atypiques, y compris ABILIFY. Une surveillance régulière est recommandée afin de détecter toute anomalie de la glycémie chez les patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque pouvant favoriser le développement d'un diabète.

Hypersensibilité : comme avec d'autres médicaments, des réactions d'hypersensibilité à type de symptômes allergiques peuvent survenir avec l'aripiprazole (voir rubrique 4.8).

Prise de poids: la prise de poids est souvent observée chez les patients schizophrènes et bipolaires ayant des épisodes maniaques en raison de comorbidités, de l'utilisation d'antipsychotiques connus pour entraîner des prises de poids et d'une mauvaise hygiène de vie, pouvant conduire à des complications graves. La prise de poids a été rapportée chez les patients traités par l'aripiprazole après sa commercialisation. Lorsqu'une prise de poids a été observée, il s'agissait généralement de patients qui présentaient des facteurs de risque significatifs tels qu'un antécédent de diabète, un trouble thyroïdien ou un adénome hypophysaire. Dans les études cliniques, l'aripiprazole n'a pas entraîné de prise de poids cliniquement significative chez l'adulte (voir rubrique 5.1). Dans des études cliniques chez des patients adolescents bipolaires au décours d'un épisode maniaque, une prise de poids a été associée à l'utilisation d'aripiprazole après 4 semaines de traitement. La prise de poids doit être surveillée chez les patients adolescents bipolaires lors d'épisodes maniaques. Si la prise de poids est cliniquement significative, une diminution de la posologie doit être envisagée (voir rubrique 4.8).

Dysphagie: des troubles de la motilité œsophagienne et des aspirations ont été associés à l'utilisation des traitements antipsychotiques, y compris ABILIFY. L'aripiprazole et les autres substances actives antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients à risque de pneumonie de déglutition.

Jeu pathologique : des cas de jeux pathologiques ont été rapportés chez des patients traités par ABILIFY après sa commercialisation, que ces patients aient ou non des antécédents de jeux pathologiques. Les patients ayant des antécédents de jeux pathologiques peuvent présenter un risque plus élevé et doivent être étroitement surveillés (voir rubrique 4.8).

Phénylcétonurie: ABILIFY comprimés orodispersibles contient de l'aspartam, qui se métabolise en phénylalanine, pouvant être nocif chez les personnes présentant une phénylcétonurie.

Patient présentant un TDAH associé : malgré la fréquence élevée des troubles bipolaires de type I associés à un TDAH, les données cliniques de sécurité sont très limitées concernant l'utilisation concomitante d'ABILIFY et de psychostimulants ; ainsi, une extrême prudence doit être exercée lorsque ces médicaments sont co-administrés.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Du fait de son activité antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques, l'aripiprazole peut augmenter l'effet de certains antihypertenseurs.

Compte tenu des principaux effets de l'aripiprazole sur le système nerveux central, la prudence est recommandée lors de l'association avec l'alcool ou d'autres médicaments à action centrale ayant des effets indésirables qui se surajoutent à ceux de l'aripiprazole, telle que la sédation (voir rubrique 4.8).

La prudence s'impose en cas d'administration concomitante de l'aripiprazole avec des médicaments connus pour entraîner un allongement du QT ou un déséquilibre électrolytique.

Interactions potentielles ayant un effet sur ABILIFY:

La famotidine, antihistaminique H2 inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique, réduit le taux d'absorption de l'aripiprazole, mais cet effet n'est pas considéré comme cliniquement significatif.

L'aripiprazole est métabolisé par de multiples voies impliquant les enzymes CYP2D6 et CYP3A4 mais pas les enzymes CYP1A. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise chez les fumeurs.

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP2D6 (quinidine) a augmenté l'ASC de l'aripiprazole de 107%, alors que la C_{max} était inchangée. L'ASC et la C_{max} du métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, ont été diminuées respectivement de 32% et 47%. La dose prescrite d'ABILIFY doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'ABILIFY avec la quinidine. D'autres inhibiteurs puissants du CYP2D6, telles que la fluoxétine et la paroxétine, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose s'appliquent.

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP3A4 (le kétoconazole) a augmenté l'ASC et la C_{max} de l'aripiprazole respectivement de 63% et 37%. L'ASC et la C_{max} du déhydro-aripiprazole ont été augmentées respectivement de 77% et 43%. Chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut conduire à des concentrations plasmatiques plus élevées d'aripiprazole, comparativement aux métaboliseurs rapides du CYP2D6. L'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 avec ABILIFY n'est envisagée que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus. La dose prescrite d'ABILIFY doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'ABILIFY avec le kétoconazole. D'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que l'itraconazole et les antiprotéases, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose sont recommandées.

A l'arrêt du traitement de l'inhibiteur du CYP2D6 ou du CYP3A4, la dose d' ABILIFY doit être ramenée à la posologie utilisée avant l'initiation du traitement concomitant.

Lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs faibles du CYP3A4 (par exemple, le diltiazem ou l'escitalopram) ou du CYP2D6 avec ABILIFY, des augmentations modérées des concentrations de l'aripiprazole peuvent être attendues.

Lors de l'administration concomitante de carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC de l'aripiprazole sont diminuées respectivement de 68% et 73%, comparativement à l'aripiprazole (30 mg) administré seul. De la même façon, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC du déhydro-aripiprazole sont diminuées respectivement de 69% et 71% lors de l'administration concomitante avec la carbamazépine, comparativement à l'aripiprazole administré seul.

La dose d' ABILIFY doit être multipliée par deux lorsqu'ABILIFY est co-administré avec la carbamazépine. D'autres inducteurs puissants du CYP3A4, tels que rifampicine, rifabutine, phénytoïne, phénobarbital, primidone, efavirenz, névirapine et le millepertuis, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes augmentations de dose sont recommandées. A l'arrêt du traitement de l'inducteur puissant du CYP3A4, la dose d'ABILIFY doit être ramenée à la posologie recommandée.

Il n'a pas été observé de variation cliniquement significative des concentrations d'aripiprazole lorsque le valproate ou le lithium était administré de manière concomitante à l'aripiprazole.

Syndrome sérotoninergique : des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés chez des patients traités par l'aripiprazole et des signes et des symptômes pouvant être liés à un syndrome sérotoninergique peuvent survenir notamment en cas d'administration concomitante avec des

médicaments sérotoninergiques tels que les ISRS/INSRS ou des médicaments connus pour augmenter les concentrations de l'aripiprazole (voir rubrique 4.8).

Effets potentiels d'ABILIFY sur les autres médicaments:

Dans les études cliniques, l'aripiprazole à des doses allant de 10 à 30 mg/jour n'a pas eu d'effet significatif sur le métabolisme des substrats du CYP2D6 (rapport dextrométhorphan/3-méthoxymorphinane), du 2C9 (warfarine), du 2C19 (omeprazole) et du 3A4 (dextrométhorphan). De plus, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole n'ont pas démontré de potentiel d'altération du métabolisme dépendant du CYP1A2 *in vitro*. Par conséquent, il est peu probable que l'aripiprazole soit à l'origine d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives impliquant ces enzymes.

Il n'a pas été observé de variation cliniquement significative des concentrations de valproate, de lithium ou de lamotrigine lorsque l'aripiprazole était administré de manière concomitante au valproate, au lithium ou à la lamotrigine.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Aucune étude contrôlée spécifique n'a été réalisée avec l'aripiprazole chez la femme enceinte. Des anomalies congénitales ont été rapportées ; cependant, une relation de causalité avec l'aripiprazole n'a pas pu être établie. Les études chez l'animal n'ont pas pu exclure une toxicité potentielle sur le développement (voir rubrique 5.3). Les patientes doivent être averties de la nécessité d'informer leur médecin de toute grossesse ou désir de grossesse au cours du traitement par l'aripiprazole. En raison d'informations insuffisantes sur la tolérance chez l'homme et des interrogations suscitées par les études de reproduction chez l'animal, le médicament ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf si le bénéfice attendu justifie clairement le risque potentiel pour le fœtus.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont aripiprazole) pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque de réactions indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et de durée après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, trouble de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

L'aripiprazole est excrété dans le lait maternel. L'allaitement doit donc être déconseillé aux patientes en cours de traitement par l'aripiprazole.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Comme avec d'autres antipsychotiques, les patients doivent être mis en garde quant à l'utilisation de machines, y compris la conduite de véhicules à moteur, et ce, jusqu'au moment où il apparaît raisonnablement certain que l'aripiprazole n'entraîne pas ce type d'effet indésirable. Certains patients pédiatriques atteints de troubles bipolaires de type I présentent une incidence plus élevée de somnolence et de fatigue (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Adultes :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant les études cliniques contrôlées *versus* placebo sont akathisie et nausées, chacun apparaissant chez plus de 3% des patients traités avec l'aripiprazole par voie orale.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés plus fréquemment ($\geq 1/100$) que sous placebo, ou ont été identifiés comme des effets indésirables pouvant être cliniquement significatifs (*):

Les fréquences ci-dessous sont définies en utilisant la convention suivante : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$).

Affections psychiatriques

<i>Fréquent: agitation, insomnie, anxiété</i> <i>Peu fréquent: dépression*</i>
Affections du système nerveux <i>Fréquent: troubles extrapyramidaux, akathisie, tremblement, étourdissement, somnolence, sédation, céphalée</i>
Affections oculaires <i>Fréquent: trouble de la vision</i>
Affections cardiaques <i>Peu fréquent: tachycardie*</i>
Affections vasculaires <i>Peu fréquent: hypotension orthostatique*</i>
Affections gastro-intestinales <i>Fréquent: dyspepsie, vomissements, nausées, constipation, hypersécrétion salivaire</i>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration <i>Fréquent: fatigue</i>

Symptômes extrapyramidaux: *Schizophrénie* : dans une étude clinique contrôlée long terme de 52 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux, comprenant parkinsonisme, akathisie, dystonie et dyskinésie, a été globalement plus faible chez les patients traités par l'aripiprazole (25,8%) comparativement aux patients traités par l'halopéridol (57,3%). Dans une étude clinique long-terme de 26 semaines contrôlée *versus* placebo, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 19% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 13,1% chez les patients traités par le placebo. Dans une autre étude clinique contrôlée long terme de 26 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 14,8% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 15,1% chez les patients traités par l'olanzapine. *Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I* – dans une étude clinique contrôlée à 12 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 23,5% chez les patients traités par aripiprazole et de 53,3% chez les patients traités par halopéridol. Dans une autre étude clinique à 12 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 26,6% chez les patients traités par aripiprazole et 17,6% chez les patients traités par lithium. Dans l'étude clinique contrôlée *versus* placebo long terme à 26 semaines de phase de maintenance, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 18,2% chez les patients traités par aripiprazole et de 15,7% chez les patients traités par le placebo.

Dans les études cliniques contrôlées *versus* placebo, l'incidence d'akathisie chez les patients bipolaires était de 12,1% avec aripiprazole et de 3,2% avec placebo. Chez les patients schizophrènes, l'incidence d'akathisie était de 6,2% avec aripiprazole et de 3,0% avec placebo.

Dystonie : *Effet de classe* : des symptômes de dystonie, contractions anormales prolongées d'un groupe musculaire ont été rapportés chez des patients prédisposés durant les premiers jours de traitement. Les symptômes dystoniques incluent : spasme des muscles de la nuque, progressant parfois vers une oppression de la gorge, une difficulté à avaler, une difficulté à respirer et/ou une protrusion de la langue. Alors que ces symptômes peuvent survenir à faibles doses, ils ont été rapportés plus fréquemment et avec une plus grande sévérité avec des antipsychotiques de première génération de forte puissance et à plus fortes doses. Un risque élevé de dystonie aiguë a été observé dans des groupes d'hommes et de jeunes.

Parmi les patients ayant présenté des variations des paramètres biologiques standards et lipidiques pouvant être cliniquement significatives (voir rubrique 5.1), il n'a pas été observé de différence importante de leur état clinique entre le groupe aripiprazole et le groupe placebo. Des élévations des CPK (créatine-phosphokinase), généralement transitoires et asymptomatiques, ont été observées chez 3,5% des patients traités par l'aripiprazole et chez 2,0% des patients traités par le placebo.

Autres données :

Des effets indésirables connus pour être associés aux traitements antipsychotiques ont également été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole (syndrome malin des neuroleptiques, dyskinésies tardives, convulsions, effets indésirables cérébrovasculaires et augmentation de la mortalité chez les patients âgés souffrant de démence, hyperglycémie et diabète) (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique :

Schizophrénie chez les adolescents âgés de 15 ans et plus :

Dans un essai clinique à court terme contre placebo mené chez 302 adolescents schizophrènes (âgés de 13 à 17 ans), la fréquence et la nature des effets indésirables étaient similaires à celles des adultes, à l'exception des réactions suivantes qui ont été rapportées plus fréquemment chez les adolescents sous aripiprazole que chez les adultes sous aripiprazole (et plus fréquemment que sous placebo): somnolence/sédation et trouble extrapyramidal ont été très fréquents ($\geq 1/10$), sécheresse de la bouche, augmentation de l'appétit et hypotension orthostatique ont été fréquemment rapportés ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Le profil de tolérance lors d'un essai d'extension, en ouvert, sur 26 semaines était similaire à celui observé lors de l'essai à court terme contre placebo.

L'analyse poolée d'une population d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, exposée au produit sur des périodes allant jusqu'à 2 ans, révèle une incidence de prolactine plasmatique basse chez les filles (< 3 ng/ml) et les garçons (< 2 ng/ml) de 29,5% et 48,3%, respectivement.

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans et plus :

La fréquence et la nature des effets indésirables chez les adolescents atteints de troubles bipolaires de type I étaient similaires à celles observées chez les adultes, à l'exception des réactions suivantes : très fréquemment ($\geq 1/10$) somnolence (23,0%), troubles extrapyramidaux (18,4%), akathisie (16,0%) et fatigue (11,8%) ; fréquemment ($\geq 1/100$, $< 1/10$) douleur abdominale supérieure, augmentation de la fréquence cardiaque, prise de poids, augmentation de l'appétit, contractions musculaires et dyskinésie.

Les effets indésirables suivants avaient une relation effet-dose possible : troubles extrapyramidaux (l'incidence était de 9,1% à une posologie de 10 mg, 28,8% à une posologie de 30 mg et 1,7% pour le placebo) ; et akathisie (l'incidence était de 12,1% à une posologie de 10 mg, 20,3% à une posologie de 30 mg et 1,7% pour le placebo).

Les variations moyennes de poids chez l'adolescent présentant des troubles bipolaires de type I après 12 et 30 semaines de traitement étaient respectivement de 2,4 kg et 5,8 kg avec l'aripiprazole et de 0,2 kg et 2,3 kg avec le placebo.

Dans la population pédiatrique, une somnolence et une fatigue ont été observés plus fréquemment chez les patients atteints de troubles bipolaires par rapport à ceux atteints de schizophrénie.

Dans la population pédiatrique atteinte de troubles bipolaires (patients âgés de 10 à 17 ans), exposée au produit sur des périodes allant jusqu'à 30 semaines, l'incidence des taux plasmatiques bas de prolactine était de 28,0% chez les filles (< 3 ng/ml) et de 53,3% chez les garçons.

Effets indésirables rapportés après la commercialisation:

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation. La fréquence de ces effets est considérée inconnue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique:	leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire:	réactions allergiques (par exemple réaction anaphylactique, œdème de Quincke comprenant gonflement de la langue, œdème de la langue, œdème de la face, prurit ou urticaire)
Affections endocrines:	hyperglycémie, diabète mellitus, diabète acidocétosique, coma diabétique hyperosmolaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition:	prise de poids, perte de poids, anorexie, hyponatrémie

Affections psychiatriques:	agitation, nervosité, jeu pathologique ; tentative de suicide, idées suicidaires, suicide accompli (voir. rubrique 4.4.)
Affections du système nerveux:	troubles de l'élocution, syndrome malin des neuroleptiques (SMN), grand mal épileptique, syndrome sérotoninergique
Affections cardiaques:	allongement du QT, arythmie ventriculaire, mort subite inexpliquée, arrêt cardiaque, torsades de pointes, bradycardie
Affections vasculaires:	syncope, hypertension, évènement thromboembolique (incluant embolie pulmonaire et thrombose veineuse
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinal:	spasmes oropharyngé, spasme laryngé, pneumonie de déglutition
Affections gastro-intestinales:	pancréatite, dysphagie, gêne au niveau de l'abdomen, gêne au niveau de l'estomac, diarrhée
Affections hépatobiliaires:	insuffisance hépatique, ictère, hépatite, augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation de la gamma glutamyl transférase (GGT), augmentation des phosphatases alcalines
Affections de la peau et du tissu sous-cutané:	rash, réaction de photosensibilité, alopecie, hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques:	rhabdomyolyse, myalgie, raideur
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales:	syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir section 4.6)
Affections du rein et des voies urinaires:	incontinence urinaire, rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein:	Priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration:	trouble de la régulation de la température (par exemple hypothermie, fièvre), douleur thoracique, œdème périphérique
Investigations:	augmentation de la Créatinine Phosphokinase, augmentation de la glycémie, variation de la glycémie, augmentation de l'hémoglobine glycosylée

4.9 Surdosage

Dans les études cliniques et après la commercialisation, les surdosages aigus, accidentels ou intentionnels, avec l'aripiprazole seul à des doses allant jusqu'à 1260 mg ont été rapportés chez les patients adultes, sans issue fatale. Les signes et symptômes potentiellement importants qui ont été observés comprenaient une léthargie, une augmentation de la pression artérielle, une somnolence, une tachycardie, des nausées et vomissements et la diarrhée. De plus, des cas de surdosage accidentels avec l'aripiprazole seul (à des doses allant jusqu'à 195 mg) ont été rapportés chez des enfants, sans issue fatale. Les signes et symptômes cliniques potentiellement graves qui ont été rapportés

comprenaient la somnolence, une perte de connaissance transitoire et des symptômes extrapyramidaux.

La prise en charge du surdosage est essentiellement symptomatique, par le maintien de la fonction respiratoire, d'une oxygénation et d'une ventilation, et par la prise en charge des symptômes. La possibilité d'une intoxication polymédicamenteuse doit être envisagée. Par conséquent, une surveillance cardiovasculaire doit être instaurée immédiatement et doit comprendre un enregistrement de l'électrocardiogramme en continu pour déceler d'éventuelles arythmies. Après tout surdosage confirmé ou suspecté avec l'aripiprazole, une surveillance médicale étroite et cardiovasculaire doivent être poursuivies jusqu'à la guérison du patient.

L'administration de 50 g de charbon activé, une heure après l'administration d'aripiprazole, a diminué la C_{max} de l'aripiprazole d'environ 41% et l'ASC d'environ 51%, ce qui suggère que le charbon peut être efficace pour le traitement du surdosage.

Bien qu'il n'y ait pas d'information concernant l'intérêt de l'hémodialyse dans le traitement d'un surdosage avec l'aripiprazole, il est peu probable que l'hémodialyse soit utile pour la prise en charge du surdosage puisque l'aripiprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: autres antipsychotiques, code ATC: N05AX12

L'efficacité de l'aripiprazole dans la schizophrénie et dans les troubles bipolaires de type I pourrait être due à l'association de son activité agoniste partiel sur le récepteur dopaminergique D2 et sérotoninergique 5-HT1a et de son activité antagoniste sur le récepteur sérotoninergique 5-HT2a. L'aripiprazole a montré des propriétés antagonistes dans des modèles animaux d'hyperactivité dopaminergique et des propriétés agonistes dans des modèles animaux d'hypoactivité dopaminergique. L'aripiprazole a montré une grande affinité *in vitro* pour les récepteurs dopaminergiques D2 et D3, sérotoninergiques 5-HT1a et 5-HT2a, et une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D4, sérotoninergiques 5-HT2c et 5-HT7, α_1 -adrénergiques et histaminiques H1. L'aripiprazole a également montré une affinité modérée pour le site de recapture de la sérotonine et pas d'affinité notable pour les récepteurs muscariniques. Une interaction avec des récepteurs autres que les sous-types dopaminergiques et sérotoninergiques peut expliquer certains autres effets cliniques de l'aripiprazole. Dans une étude de tomographie par émission de positron chez le volontaire sain, utilisant des doses allant de 0,5 à 30 mg administrées en une prise quotidienne pendant deux semaines, l'aripiprazole a entraîné une réduction dose-dépendante de la liaison du ^{11}C -raclopride (un ligand du récepteur D2/D3) au niveau du noyau caudé et du putamen.

Informations complémentaires sur les études cliniques chez l'adulte :

Schizophrénie:

Dans trois études court terme (4 à 6 semaines) contrôlées *versus* placebo portant sur 1.228 patients adultes schizophrènes présentant des symptômes positifs ou négatifs, l'aripiprazole a montré une amélioration significativement plus importante des symptômes psychotiques comparativement au placebo.

Chez les patients adultes ayant initialement répondu au traitement, ABILIFY a démontré son efficacité à maintenir cette amélioration clinique au long cours. Dans une étude contrôlée *versus* halopéridol, le pourcentage de patients répondeurs avec maintien de la réponse au traitement à 52 semaines était similaire dans les deux groupes (aripiprazole 77% et halopéridol 73%). Le pourcentage total de patients ayant terminés l'étude était significativement plus élevé chez les patients sous aripiprazole (43%) que chez les patients sous halopéridol (30%). Les scores des échelles utilisées comme critères secondaires, comprenant l'échelle PANSS et l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg

(MADRS), ont montré une amélioration sous aripiprazole significativement plus importante que sous halopéridol.

Dans une étude contrôlée *versus* placebo de 26 semaines chez des patients adultes schizophrènes stabilisés, la réduction du taux de rechute a été significativement plus importante dans le groupe aripiprazole (34%) par rapport au groupe placebo (57%).

Prise de poids :

Dans les études cliniques, l'aripiprazole n'a pas provoqué de prise de poids cliniquement significative. Dans une étude internationale de 26 semaines en double aveugle et contrôlée *versus* olanzapine, ayant porté sur 314 patients adultes schizophrènes et dont le critère principal était la prise de poids, les patients ayant eu une prise de poids d'au moins 7% (c'est à dire une prise de poids d'au moins 5,6 kg pour un poids moyen à l'inclusion d'environ 80,5 kg) étaient significativement moins nombreux sous aripiprazole (N= 18, ou 13% des patients évaluable), comparativement à l'olanzapine (N= 45, ou 33% des patients évaluable).

Paramètres lipidiques :

Dans une analyse poolée des études cliniques contrôlées *versus* placebo chez l'adulte sur les paramètres lipidiques, il n'a pas été démontré que l'aripiprazole entraînait des modifications cliniquement significatives du taux de cholestérol total, de triglycérides, d'HDL et de LDL.

- Cholestérol total : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 5,18 mmol/l) à un niveau élevé (\geq 6,22 mmol/l) était de 2,5% pour l'aripiprazole et de 2,8% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,15 mmol/l (IC 95% : -0,182 ; -0,115) pour l'aripiprazole et de -0,11 mmol/l (IC 95% : -0,148 ; -0,066) pour le placebo.

- Triglycérides à jeun : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 1,69 mmol/l) à un niveau élevé (\geq 2,26 mmol/l) était de 7,4% pour aripiprazole et de 7,0% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,11 mmol/l (IC 95% : -0,182 ; -0,046) pour l'aripiprazole et de -0,07 mmol/l (IC 95% : -0,148 ; 0,007) pour le placebo.

- HDL : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (\geq 1,04 mmol/l) à un niveau bas (<1,04 mmol/l) était de 11,4% pour l'aripiprazole et de 12,5% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,03 mmol/l (IC 95% : -0,046 ; -0,017) pour l'aripiprazole et de -0,04 mmol/l (IC 95% : -0,056 ; -0,022) pour le placebo.

- LDL à jeun : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 2,59 mmol/l) à un niveau élevé (\geq 4,14 mmol/l) était de 0,6% pour l'aripiprazole et de 0,7% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,09 mmol/l (IC 95% : -0,139 ; -0,047) pour l'aripiprazole et de -0,06 mmol/l (IC 95% : -0,116 ; -0,012) pour le placebo.

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I:

Dans deux études cliniques de 3 semaines à dose flexible en monothérapie, contrôlées *versus* placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, l'aripiprazole a montré une efficacité supérieure au placebo dans la réduction des symptômes maniaques sur 3 semaines. Ces études cliniques incluaient des patients avec ou sans caractéristiques psychotiques et avec ou sans cycle rapide.

Dans une étude clinique de 3 semaines à dose fixe en monothérapie, contrôlée *versus* placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, l'aripiprazole n'a pas réussi à démontrer une efficacité supérieure au placebo.

Dans deux études cliniques de 12 semaines en monothérapie contrôlées *versus* placebo et *versus* substance active chez des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I avec ou sans caractéristiques psychotiques, l'aripiprazole a montré une efficacité supérieure au placebo à la 3^{ème} semaine et un maintien de l'efficacité comparable au lithium ou à l'halopéridol à la 12^{ème} semaine. L'aripiprazole a également montré une proportion comparable de patients en rémission symptomatique de la manie par rapport au lithium ou à l'halopéridol à la 12^{ème} semaine.

Dans une étude clinique de 6 semaines contrôlée *versus* placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, avec ou sans

caractéristiques psychotiques qui étaient partiellement non répondeurs au lithium ou au valproate en monothérapie pendant 2 semaines à des taux sériques thérapeutiques, l'association d'aripiprazole a eu pour effet une efficacité supérieure au lithium ou au valproate en monothérapie sur la réduction des symptômes maniaques.

Dans une étude clinique de 26 semaines contrôlée *versus* placebo, suivie d'une phase d'extension de 74 semaines, chez des patients maniaques arrivés au stade de rémission sous aripiprazole pendant une phase de stabilisation, avant la randomisation, aripiprazole a montré une supériorité par rapport au placebo dans la prévention des récurrence bipolaires, principalement en prévenant les récurrences d'épisodes maniaques mais n'a pas réussi à montrer une supériorité sur le placebo dans la prévention des récurrences des épisodes dépressifs.

Lors d'un essai contrôlé *versus* placebo, sur 52 semaines, mené chez des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I ayant atteint une rémission prolongée (scores totaux Y-MRS and MADRS ≤ 12) sous aripiprazole (10 mg/jour à 30 mg/jour) en association au lithium ou au valproate pendant 12 semaines consécutives, l'association à l'aripiprazole a démontré une supériorité sur le placebo avec une diminution de risque de 46% (*hazard ratio* de 0,54) dans la prévention des récurrences bipolaires et une diminution de risque de 65% (*hazard ratio* de 0,35) dans la prévention des récurrences d'épisodes maniaques comparé au placebo en association. L'aripiprazole en association a démontré une supériorité sur le placebo sur le score CGI-BP de sévérité de la maladie (manie), critère d'évaluation secondaire.

Dans cet essai, les investigateurs ont assigné aux patients, en ouvert, soit du lithium soit du valproate en monothérapie, afin de déterminer une non-réponse partielle. Les patients étaient stabilisés pendant au moins 12 semaines consécutives avec l'association aripiprazole et le même thymorégulateur. Les patients stabilisés ont ensuite été randomisés afin de continuer le même thymorégulateur avec l'aripiprazole ou le placebo en double-aveugle. Quatre sous-groupes de thymorégulateurs ont été évalués pendant la phase randomisée : aripiprazole + lithium; aripiprazole + valproate; placebo + lithium; placebo + valproate.

Les taux Kaplan-Meier pour la récurrence de tout épisode d'humeur dans le bras des traitements en association étaient de 16% pour aripiprazole + lithium et de 18% pour aripiprazole + valproate comparés à 45% pour placebo + lithium et de 19% pour placebo + valproate.

Population pédiatrique:

Schizophrénie chez l'adolescent :

Dans un essai de 6 semaines contre placebo mené chez 302 patients adolescents schizophrènes (âgés de 13 à 17 ans), présentant des symptômes positifs ou négatifs, l'aripiprazole a été associé à une amélioration statistiquement significative des symptômes psychotiques supérieure au placebo.

Dans une sous-analyse de patients adolescents âgés de 15 à 17 ans, représentant 74% de la population totale incluse, le maintien de l'effet a été observé sur l'essai d'extension de 26 semaines en ouvert.

Episodes maniaques dans troubles bipolaires de type I chez l'enfant et l'adolescent :

L'aripiprazole a été étudié lors d'un essai de 30 semaines contrôlé *versus* placebo conduit chez 296 enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans), atteints de troubles bipolaires de type I avec des épisodes maniaques ou mixtes accompagnés ou non de caractéristiques psychotiques selon les critères du DSM-IV, et présentant un score YMRS initial ≥ 20 . Parmi les patients inclus dans l'analyse principale d'efficacité, 139 patients présentaient un diagnostic de TDAH associé.

L'aripiprazole a montré une supériorité dans l'évolution du score total YMRS aux 4^{ème} et 12^{ème} semaines par rapport au placebo. Dans une analyse post-hoc, l'amélioration par rapport au placebo a été plus marquée chez les patients présentant une comorbidité de TDAH comparé au groupe sans TDAH, alors qu'il n'y avait pas de différence avec le placebo. L'effet sur la prévention des récurrences n'a pas été établi.

Tableau 1 : Amélioration moyenne du score YMRS initial par pathologie psychiatrique associée

Avec pathologie psychiatrique associée	Semaine 4	Semaine 12	TDAH	Semaine 4	Semaine 12
Abilify 10 mg (n=48)	14,9	15,1	Abilify 10 mg (n=44)	15,2	15,6
Abilify 30 mg (n=51)	16,7	16,9	Abilify 30 mg (n=48)	15,9	16,7
Placebo (n=52) ^a	7,0	8,2	Placebo (n=47) ^b	6,3	7,0
Sans pathologie psychiatrique associée	Semaine 4	Semaine 12	Sans TDAH	Semaine 4	Semaine 12
Abilify 10 mg (n=27)	12,8	15,9	Abilify 10 mg (n=37)	12,7	15,7
Abilify 30 mg (n=25)	15,3	14,7	Abilify 30 mg (n=30)	14,6	13,4
Placebo (n=18)	9,4	9,7	Placebo (n=25)	9,9	10,0

^an=51 à la 4^{ème} semaine

^bn=46 à la 4^{ème} semaine

Les événements indésirables les plus fréquents survenus au cours du traitement chez les patients recevant 30 mg d'aripiprazole étaient les troubles extrapyramidaux (28,3%), la somnolence (27,3%), les céphalées (23,2%) et les nausées (14,1%). La prise moyenne de poids dans un intervalle de traitement de 30 semaines était de 2,9 kg comparé à 0,98 kg chez les patients traités par le placebo.

Irritabilité associée à un trouble autistique chez les patients pédiatriques (voir rubrique 4.2): l'aripiprazole a été étudié chez des patients âgés de 6 à 17 ans à travers 2 études de 8 semaines, contrôlées *versus* placebo [l'une à dose flexible (2-15 mg/jour) et l'autre à dose fixe (5, 10 ou 15 mg/jour)] et une étude en ouvert de 52 semaines. La dose initiale était de 2 mg/jour, augmentée à 5 mg/jour au bout d'une semaine, puis augmentée par paliers hebdomadaires de 5 mg/jour jusqu'à atteindre la dose requise. Plus de 75% des patients avaient un âge inférieur à 13 ans. L'aripiprazole a démontré une supériorité statistiquement significative comparativement au placebo sur la sous-échelle "irritabilité" de l'échelle Aberrant Behaviour Checklist. Néanmoins, la pertinence clinique de ces résultats n'a pas été établie. Le profil de tolérance incluait l'évaluation de la prise de poids et des modifications des taux de prolactine. La durée de l'étude de tolérance long terme était limitée à 52 semaines. Dans les études poolées, l'incidence des taux plasmatiques bas de prolactine chez les filles (<3 ng/ml) et les garçons (<2 ng/ml), dans le groupe des patients traités par aripiprazole, était respectivement de 27/46 (58,7%) et 258/298 (86,6%). Dans les études contrôlées *versus* placebo, la prise moyenne de poids était de 0,4 kg pour le bras placebo et de 1,6 kg pour le bras aripiprazole.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ABILIFY dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires affectifs (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le comprimé orodispersible d'aripiprazole est bioéquivalent au comprimé d'aripiprazole, avec un taux et un niveau d'absorption similaires. Les comprimés orodispersibles d'aripiprazole peuvent être utilisés comme une alternative aux comprimés.

Absorption:

L'aripiprazole est bien absorbé avec un pic plasmatique atteint dans les 3–5 heures après administration. L'aripiprazole subit un métabolisme pré-systémique minime. La biodisponibilité orale absolue du comprimé est de 87%. Un repas riche en graisses n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Distribution:

L'aripiprazole est largement distribué dans l'organisme avec un volume apparent de distribution de 4,9 l/kg indiquant une distribution extravasculaire importante. Aux concentrations thérapeutiques, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole sont liés à plus de 99% aux protéines plasmatiques, et principalement à l'albumine.

Métabolisme:

L'aripiprazole est largement métabolisé par le foie, principalement par trois voies de biotransformation: la déhydrogénation, l'hydroxylation et la N-déalkylation. D'après les études *in vitro*, les enzymes CYP3A4 et CYP2D6 sont responsables de la déhydrogénation et de l'hydroxylation de l'aripiprazole, la N-déalkylation étant catalysée par le CYP3A4. L'aripiprazole est la principale entité présente dans la circulation systémique. A l'état d'équilibre, le métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, représente environ 40% de l'ASC de l'aripiprazole dans le plasma.

Élimination :

La demi-vie moyenne d'élimination de l'aripiprazole est d'environ 75 heures chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6 et d'environ 146 heures chez les métaboliseurs lents du CYP2D6.

La clairance corporelle totale de l'aripiprazole est de 0,7 ml/min/kg, et est principalement hépatique.

Après administration orale unique de ¹⁴C-aripiprazole, environ 27% de la radioactivité administrée a été retrouvée dans les urines et environ 60% dans les selles. Moins de 1% d'aripiprazole inchangé a été éliminé dans les urines et approximativement 18% a été retrouvé inchangé dans les selles.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole chez les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans était similaire à celle des adultes après correction des différences de poids corporels.

Patients âgés :

La pharmacocinétique de l'aripiprazole n'est pas différente chez les sujets âgés sains et les sujets adultes plus jeunes. De même, aucun effet détectable lié à l'âge n'a été trouvé lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients schizophrènes.

Sexe :

La pharmacocinétique de l'aripiprazole n'est pas différente chez les sujets sains de sexe masculin et ceux de sexe féminin. De même, aucun effet détectable lié au sexe n'a été trouvé lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients schizophrènes.

Fumeurs et origine ethnique :

L'analyse de population n'a pas révélé de différence cliniquement significative liée à l'origine ethnique ou d'effet lié au tabac sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Insuffisants rénaux :

Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole sont similaires chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les sujets sains jeunes.

Insuffisants hépatiques :

Une étude en dose unique chez des sujets présentant une cirrhose hépatique de différents degrés (Child-Pugh Classes A, B, et C) n'a pas montré d'effet significatif de l'insuffisance hépatique sur la

pharmacocinétique de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole. Toutefois, cette étude a inclus seulement 3 patients avec une cirrhose du foie de Classe C, ce qui est insuffisant pour conclure sur leur capacité métabolique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et de toxicité pour les fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des effets toxicologiquement significatifs ont été observés seulement à des doses ou à des expositions largement supérieures à la dose ou à l'exposition maximale chez l'homme, montrant que ces effets étaient limités ou non significatifs en pratique clinique. Ces effets comprenaient une toxicité corticosurrénalienne dose-dépendante (accumulation de pigments de lipofuscine et/ou perte de cellules parenchymateuses) chez le rat après 104 semaines pour des doses allant de 20 à 60 mg/kg/jour (3 à 10 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme) et une augmentation des carcinomes corticosurrénaliens et des complexes adénomes/carcinomes corticosurrénaliens chez la rate pour une dose à 60 mg/kg/jour (10 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme). La plus haute exposition non oncogène chez la rate a été 7 fois l'exposition chez l'homme à la dose recommandée.

De plus, il a été observé une lithiase du cholédoque suite à la précipitation des dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile du singe après administration orale répétée de doses allant de 25 à 125 mg/kg/jour (1 à 3 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme ou 16 à 81 fois la dose maximale recommandée chez l'homme exprimée en mg/m²). Toutefois, les concentrations des dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile humaine à la dose la plus forte proposée, 30 mg par jour, étaient inférieures ou égales à 6% des concentrations biliaires retrouvées chez les singes inclus dans l'étude de 39 semaines et étaient bien en deçà (6%) de leurs limites de solubilité *in vitro*.

Dans des études à dose répétée menées chez le rat et le chien juvéniles, le profil toxicologique de l'aripiprazole était comparable à celui observé chez l'animal adulte et aucune neurotoxicité ou aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé.

L'aripiprazole a été considéré non génotoxique sur la base des résultats d'une batterie d'études standards de génotoxicité. L'aripiprazole n'a pas altéré la fertilité dans les études de toxicité de la reproduction. Une toxicité sur le développement, comprenant un retard dose-dépendant de l'ossification fœtale et d'éventuels effets tératogènes, a été observée chez les rats pour des doses correspondant à une exposition infra-thérapeutique (basée sur l'ASC) et chez les lapins pour des doses correspondant à une exposition égale à 3 et 11 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme. Une toxicité maternelle a été observée à des doses similaires à celles responsables de la toxicité sur le développement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Silicate de calcium
Croscarmellose sodique
Crospovidone
Dioxyde de silicone
Xylitol
Cellulose microcristalline
Aspartam (E951)
Acésulfame potassique
Arôme vanille (vanilline et éthyle vanilline)

Acide tartrique
Stéarate de magnésium

Oxyde ferrique jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 14 x 1 comprimés en plaquettes formées à froid prédécoupées en dose unitaire
Boîte de 28 x 1 comprimés en plaquettes formées à froid prédécoupées en dose unitaire
Boîte de 49 x 1 comprimés en plaquettes formées à froid prédécoupées en dose unitaire.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House, Highbridge Estate, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1LX - Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/04/276/027-029

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 4 juin 2004
Date du dernier renouvellement: 4 juin 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ABILIFY 30 mg comprimés orodispersibles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé orodispersible contient 30 mg d'aripiprazole.

Excipient: 6 mg aspartame (E951) par comprimé orodispersible.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé orodispersible

Rond et rose, gravé "A" au dessus de "643" sur un coté et "30" sur l'autre côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ABILIFY est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans ou plus.

ABILIFY est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez l'adulte ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole (voir rubrique 5.1).

ABILIFY est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusque 12 semaines (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes:

Schizophrénie: la posologie initiale recommandée pour ABILIFY est de 10 ou 15 mg/jour avec une posologie d'entretien de 15 mg/jour, en une seule prise, pendant ou en dehors des repas.

ABILIFY est efficace dans un intervalle de doses allant de 10 à 30 mg/jour. Une augmentation de l'efficacité pour des doses supérieures à la dose quotidienne recommandée de 15 mg n'a pas été démontrée, toutefois certains patients peuvent bénéficier d'une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg.

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I: la posologie initiale recommandée pour ABILIFY est de 15 mg une fois par jour pendant ou en dehors des repas, en monothérapie ou en association (voir rubrique 5.1). Certains patients peuvent recevoir une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg.

Prévention des récurrences des épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I: pour la prévention des récurrences d'épisodes maniaques chez des patients traités par aripiprazole en monothérapie ou en association, le traitement sera maintenu à la même dose. La posologie quotidienne

peut être adaptée, une réduction de dose pourra être considérée en fonction de l'état clinique du patient.

Population pédiatrique:

La schizophrénie chez l'adolescent âgé de 15 ans ou plus: la dose recommandée de ABILIFY est de 10 mg/jour administré lors d'un schéma en une fois par jour pendant ou en dehors des repas. Le traitement s'initie à la dose de 2 mg (en utilisant ABILIFY solution buvable 1 mg/ml) pendant deux jours, titrée à 5 mg pendant deux jours supplémentaires afin d'atteindre la posologie quotidienne recommandée de 10 mg. Selon les cas, les augmentations posologiques suivantes sont administrées par tranches de 5 mg, sans dépasser la posologie quotidienne maximale de 30 mg (voir rubrique 5.1).

ABILIFY est efficace entre 10 à 30 mg/jour. Une efficacité accrue à des doses supérieures à la dose quotidienne de 10 mg n'a pas été démontrée, même si chaque patient peut avoir un bénéfice à une dose plus élevée.

L'utilisation de ABILIFY n'est pas recommandée chez les patients schizophrènes de moins de 15 ans car les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité sont insuffisantes (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus : la dose recommandée de ABILIFY est de 10 mg/jour administré en une seule prise pendant ou en dehors des repas. Le traitement s'initie à la dose de 2 mg (en utilisant ABILIFY solution buvable 1 mg/ml) pendant 2 jours, titrée à 5 mg pendant 2 jours supplémentaires afin d'atteindre la posologie quotidienne recommandée de 10 mg.

La durée du traitement doit être aussi courte que nécessaire afin de contrôler les symptômes et ne doit pas dépasser 12 semaines. Une efficacité accrue à des doses supérieures à la dose quotidienne de 10 mg n'a pas été démontrée et une dose quotidienne de 30 mg a été associée à une augmentation substantielle de l'incidence des effets indésirables significatifs incluant les symptômes extrapyramidaux (SEP), la fatigue et la prise de poids (voir rubrique 4.8). Par conséquent, des doses supérieures à 10 mg/jour doivent être utilisées pour des cas exceptionnels et associées à une surveillance clinique étroite (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Les patients plus jeunes présentent un risque plus élevé de développer des événements indésirables associés à l'aripiprazole. Par conséquent, l'utilisation de ABILIFY n'est pas recommandée chez les patients de moins de 13 ans (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Irritabilité associée à un trouble autistique : la tolérance et l'efficacité de ABILIFY chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.1 mais aucune recommandation posologique ne peut être faite.

Insuffisants hépatiques: aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, les données disponibles sont insuffisantes pour établir des recommandations. L'administration doit se faire avec prudence chez ces patients. Cependant, la dose quotidienne maximale de 30 mg peut être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisants rénaux : aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

Patients âgés : l'efficacité d'ABILIFY dans le traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires de type I chez les patients âgés de 65 ans et plus n'a pas été établie. En raison d'une sensibilité plus grande de cette population, une dose initiale plus faible doit être envisagée lorsque des raisons cliniques le justifient (voir rubrique 4.4).

Sexe : aucune adaptation posologique n'est requise chez la femme par rapport à l'homme (voir rubrique 5.2).

Fumeurs: aucune adaptation posologique n'est requise chez les fumeurs compte tenu du métabolisme de l'aripiprazole (voir rubrique 4.5).

Ajustements posologiques liés aux interactions:

Lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou du CYP2D6 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être réduite. Lorsque l'inhibiteur du CYP3A4 ou CYP2D6 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être augmentée (voir rubrique 4.5).

Lors de l'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être augmentée. Lorsque l'inducteur du CYP3A4 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être ramenée à la posologie recommandée (voir rubrique 4.5).

Mode d'administration

ABILIFY comprimés orodispersibles est utilisé par voie orale.

Le comprimé orodispersible doit être placé dans la bouche, sur la langue, où il sera rapidement dissous dans la salive. Il peut être pris avec ou sans liquide. Une fois dans la bouche, il est difficile de retirer intact le comprimé orodispersible. Le comprimé orodispersible étant friable, il doit être administré immédiatement après ouverture de la plaquette. Vous pouvez également dissoudre le comprimé dans l'eau et boire la suspension.

Les comprimés orodispersibles peuvent être utilisés comme une alternative aux comprimés chez les patients ayant des difficultés à avaler les comprimés d'ABILIFY (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lors d'un traitement antipsychotique, l'amélioration de l'état clinique du patient peut nécessiter plusieurs jours, voire plusieurs semaines. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant toute cette période.

La survenue d'un comportement suicidaire est inhérente aux psychoses et aux troubles de l'humeur et dans certains cas a été rapportée rapidement après l'initiation ou le changement du traitement antipsychotique, y compris avec un traitement par aripiprazole (voir rubrique 4.8). Une surveillance rapprochée des patients à haut risque doit accompagner le traitement antipsychotique. Les résultats d'une étude épidémiologique ont suggéré qu'il n'y avait pas d'augmentation de risque de comportements suicidaires avec l'aripiprazole par rapport aux autres antipsychotiques chez les patients présentant une schizophrénie ou un trouble bipolaire.

Troubles cardiovasculaires: l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients avec une pathologie cardiovasculaire connue (antécédent d'infarctus du myocarde ou de maladie cardiaque ischémique, insuffisance cardiaque, ou troubles de la conduction), une maladie cérébrovasculaire, toute pathologie pouvant favoriser une hypotension (déshydratation, hypovolémie, et traitement par des médicaments antihypertenseurs) ou une hypertension artérielle accélérée ou maligne.

Des cas d'événements thromboemboliques (ETEVE) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Comme les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque d'ETEVE, tous les facteurs de risque possibles d'ETEVE doivent être identifiés avant et pendant le traitement par ABILIFY et des mesures préventives doivent être prises.

Troubles de la conduction: dans les études cliniques avec l'aripiprazole, l'incidence de l'allongement du QT était comparable au placebo. Comme avec les autres antipsychotiques, l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients avec des antécédents familiaux d'allongement du QT.

Dyskinésie tardive: dans les études cliniques de durée inférieure ou égale à un an, menées préalablement à la mise sur le marché, les cas rapportés de dyskinésie survenue au cours du traitement par l'aripiprazole ont été peu fréquents. En cas d'apparition de signes et de symptômes de dyskinésie tardive chez un patient traité par ABILIFY, la réduction de la dose voire l'arrêt du traitement doivent être envisagés. Ces symptômes peuvent provisoirement s'aggraver ou même survenir après l'arrêt du traitement.

Autres symptômes extrapyramidaux: dans les études cliniques en pédiatrie avec l'aripiprazole, des symptômes tels qu'une akathisie et qu'un parkinsonisme ont été observés. Si d'autres signes et symptômes extrapyramidaux apparaissent chez un patient traité par ABILIFY, une diminution de la posologie et une surveillance clinique étroite doivent être envisagées.

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN): le SMN est un syndrome potentiellement mortel associé aux traitements antipsychotiques. Dans les études cliniques menées préalablement à la mise sur le marché, de rares cas de SMN ont été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole. Les signes cliniques du SMN sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'altération des facultés mentales et des signes d'instabilité neurovégétative (instabilité du pouls ou de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et troubles du rythme cardiaque). Peuvent s'ajouter des signes tels que élévation des CPK, myoglobinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë. Cependant, une élévation des CPK et une rhabdomyolyse, pas nécessairement liées au SMN, ont également été rapportées. Si un patient présente des signes ou des symptômes évoquant un SMN, ou une hyperthermie inexplicée non accompagnée d'autres signes de SMN, tous les médicaments antipsychotiques y compris ABILIFY doivent être arrêtés.

Convulsions: dans les études cliniques menées préalablement à la mise sur le marché, des cas peu fréquents de convulsions ont été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole. Par conséquent, l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou présentant une pathologie comportant des convulsions associées.

Patients âgés présentant un état psychotique associé à une démence:

Augmentation de la mortalité: dans trois études cliniques aripiprazole contrôlées *versus* placebo (n=938; âge moyen: 82,4 ans; intervalle: 56-99 ans), chez des patients âgés présentant un état psychotique associé à une maladie d'Alzheimer, les patients traités par aripiprazole ont eu un risque de mortalité plus élevé comparativement au placebo. L'incidence des décès dans le groupe des patients traités par aripiprazole a été de 3,5% comparé à 1,7% dans le groupe placebo. Bien que les causes de décès étaient variées, la plupart de ces décès semblaient être soit d'origine cardiovasculaire (par exemple insuffisance cardiaque, mort subite) soit d'origine infectieuse (par exemple pneumonie).

Effets indésirables cérébrovasculaires: dans ces mêmes études cliniques, des effets indésirables cérébrovasculaires (par exemple accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire), dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez ces patients (âge moyen: 84 ans; intervalle: 78-88 ans). Dans ces études, les effets indésirables cérébrovasculaires ont été rapportés chez 1,3% des patients traités par aripiprazole comparativement à 0,6% des patients traités par placebo. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Néanmoins, dans l'étude à dose fixe, un effet dose-dépendant significatif a été observé dans la survenue des effets indésirables cérébrovasculaires chez les patients traités par aripiprazole.

ABILIFY n'est pas indiqué dans le traitement des états psychotiques associés à une démence.

Hyperglycémie et diabète: des cas d'hyperglycémie, parfois graves et associés à une acidocétose ou un coma, avec une issue fatale pour certains cas, ont été rapportés chez les patients traités par les médicaments antipsychotiques atypiques, y compris ABILIFY. L'obésité et les antécédents familiaux de diabète sont des facteurs de risque pouvant favoriser les complications. Dans les études cliniques menées avec aripiprazole, il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes aripiprazole et placebo, concernant l'incidence d'effets indésirables liés à une hyperglycémie (dont le

diabète), ou concernant des valeurs anormales de la glycémie. Les données nécessaires à une estimation précise du risque de survenue d'effets indésirables liés à une hyperglycémie chez les patients traités par ABILIFY et par tout autre antipsychotique atypique, permettant une comparaison directe, ne sont pas disponibles. Les signes et symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et fatigue) doivent être recherchés chez les patients traités par antipsychotiques atypiques, y compris ABILIFY. Une surveillance régulière est recommandée afin de détecter toute anomalie de la glycémie chez les patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque pouvant favoriser le développement d'un diabète.

Hypersensibilité : comme avec d'autres médicaments, des réactions d'hypersensibilité à type de symptômes allergiques peuvent survenir avec l'aripiprazole (voir rubrique 4.8).

Prise de poids: la prise de poids est souvent observée chez les patients schizophrènes et bipolaires ayant des épisodes maniaques en raison de comorbidités, de l'utilisation d'antipsychotiques connus pour entraîner des prises de poids et d'une mauvaise hygiène de vie, pouvant conduire à des complications graves. La prise de poids a été rapportée chez les patients traités par l'aripiprazole après sa commercialisation. Lorsqu'une prise de poids a été observée, il s'agissait généralement de patients qui présentaient des facteurs de risque significatifs tels qu'un antécédent de diabète, un trouble thyroïdien ou un adénome hypophysaire. Dans les études cliniques, l'aripiprazole n'a pas entraîné de prise de poids cliniquement significative chez l'adulte (voir rubrique 5.1). Dans des études cliniques chez des patients adolescents bipolaires au décours d'un épisode maniaque, une prise de poids a été associée à l'utilisation d'aripiprazole après 4 semaines de traitement. La prise de poids doit être surveillée chez les patients adolescents bipolaires lors d'épisodes maniaques. Si la prise de poids est cliniquement significative, une diminution de la posologie doit être envisagée (voir rubrique 4.8).

Dysphagie: des troubles de la motilité œsophagienne et des aspirations ont été associés à l'utilisation des traitements antipsychotiques, y compris ABILIFY. L'aripiprazole et les autres substances actives antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients à risque de pneumonie de déglutition.

Jeu pathologique : des cas de jeux pathologiques ont été rapportés chez des patients traités par ABILIFY après sa commercialisation, que ces patients aient ou non des antécédents de jeux pathologiques. Les patients ayant des antécédents de jeux pathologiques peuvent présenter un risque plus élevé et doivent être étroitement surveillés (voir rubrique 4.8).

Phénylcétonurie: ABILIFY comprimés orodispersibles contient de l'aspartam, qui se métabolise en phénylalanine, pouvant être nocif chez les personnes présentant une phénylcétonurie.

Patient présentant un TDAH associé : malgré la fréquence élevée des troubles bipolaires de type I associés à un TDAH, les données cliniques de sécurité sont très limitées concernant l'utilisation concomitante d'ABILIFY et de psychostimulants ; ainsi, une extrême prudence doit être exercée lorsque ces médicaments sont co-administrés.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Du fait de son activité antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques, l'aripiprazole peut augmenter l'effet de certains antihypertenseurs.

Compte tenu des principaux effets de l'aripiprazole sur le système nerveux central, la prudence est recommandée lors de l'association avec l'alcool ou d'autres médicaments à action centrale ayant des effets indésirables qui se surajoutent à ceux de l'aripiprazole, telle que la sédation (voir rubrique 4.8).

La prudence s'impose en cas d'administration concomitante de l'aripiprazole avec des médicaments connus pour entraîner un allongement du QT ou un déséquilibre électrolytique.

Interactions potentielles ayant un effet sur ABILIFY:

La famotidine, antihistaminique H2 inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique, réduit le taux d'absorption de l'aripiprazole, mais cet effet n'est pas considéré comme cliniquement significatif.

L'aripiprazole est métabolisé par de multiples voies impliquant les enzymes CYP2D6 et CYP3A4 mais pas les enzymes CYP1A. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise chez les fumeurs.

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP2D6 (quinidine) a augmenté l'ASC de l'aripiprazole de 107%, alors que la C_{max} était inchangée. L'ASC et la C_{max} du métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, ont été diminuées respectivement de 32% et 47%. La dose prescrite d'ABILIFY doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'ABILIFY avec la quinidine. D'autres inhibiteurs puissants du CYP2D6, telles que la fluoxétine et la paroxétine, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose s'appliquent.

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP3A4 (le kétoconazole) a augmenté l'ASC et la C_{max} de l'aripiprazole respectivement de 63% et 37%. L'ASC et la C_{max} du déhydro-aripiprazole ont été augmentées respectivement de 77% et 43%. Chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut conduire à des concentrations plasmatiques plus élevées d'aripiprazole, comparativement aux métaboliseurs rapides du CYP2D6. L'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 avec ABILIFY n'est envisagée que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus. La dose prescrite d'ABILIFY doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'ABILIFY avec le kétoconazole. D'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que l'itraconazole et les antiprotéases, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose sont recommandées.

A l'arrêt du traitement de l'inhibiteur du CYP2D6 ou du CYP3A4, la dose d' ABILIFY doit être ramenée à la posologie utilisée avant l'initiation du traitement concomitant.

Lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs faibles du CYP3A4 (par exemple, le diltiazem ou l'escitalopram) ou du CYP2D6 avec ABILIFY, des augmentations modérées des concentrations de l'aripiprazole peuvent être attendues.

Lors de l'administration concomitante de carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC de l'aripiprazole sont diminuées respectivement de 68% et 73%, comparativement à l'aripiprazole (30 mg) administré seul. De la même façon, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC du déhydro-aripiprazole sont diminuées respectivement de 69% et 71% lors de l'administration concomitante avec la carbamazépine, comparativement à l'aripiprazole administré seul.

La dose d' ABILIFY doit être multipliée par deux lorsqu'ABILIFY est co-administré avec la carbamazépine. D'autres inducteurs puissants du CYP3A4, tels que rifampicine, rifabutine, phénytoïne, phénobarbital, primidone, efavirenz, névirapine et le millepertuis, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes augmentations de dose sont recommandées. A l'arrêt du traitement de l'inducteur puissant du CYP3A4, la dose d'ABILIFY doit être ramenée à la posologie recommandée.

Il n'a pas été observé de variation cliniquement significative des concentrations d'aripiprazole lorsque le valproate ou le lithium était administré de manière concomitante à l'aripiprazole.

Syndrome sérotoninergique : des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés chez des patients traités par l'aripiprazole et des signes et des symptômes pouvant être liés à un syndrome sérotoninergique peuvent survenir notamment en cas d'administration concomitante avec des

médicaments sérotoninergiques tels que les ISRS/INSRS ou des médicaments connus pour augmenter les concentrations de l'aripiprazole (voir rubrique 4.8).

Effets potentiels d'ABILIFY sur les autres médicaments:

Dans les études cliniques, l'aripiprazole à des doses allant de 10 à 30 mg/jour n'a pas eu d'effet significatif sur le métabolisme des substrats du CYP2D6 (rapport dextrométhorphan/3-méthoxymorphinane), du 2C9 (warfarine), du 2C19 (omeprazole) et du 3A4 (dextrométhorphan). De plus, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole n'ont pas démontré de potentiel d'altération du métabolisme dépendant du CYP1A2 *in vitro*. Par conséquent, il est peu probable que l'aripiprazole soit à l'origine d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives impliquant ces enzymes.

Il n'a pas été observé de variation cliniquement significative des concentrations de valproate, de lithium ou de lamotrigine lorsque l'aripiprazole était administré de manière concomitante au valproate, au lithium ou à la lamotrigine.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Aucune étude contrôlée spécifique n'a été réalisée avec l'aripiprazole chez la femme enceinte. Des anomalies congénitales ont été rapportées ; cependant, une relation de causalité avec l'aripiprazole n'a pas pu être établie. Les études chez l'animal n'ont pas pu exclure une toxicité potentielle sur le développement (voir rubrique 5.3). Les patientes doivent être averties de la nécessité d'informer leur médecin de toute grossesse ou désir de grossesse au cours du traitement par l'aripiprazole. En raison d'informations insuffisantes sur la tolérance chez l'homme et des interrogations suscitées par les études de reproduction chez l'animal, le médicament ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf si le bénéfice attendu justifie clairement le risque potentiel pour le fœtus.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont aripiprazole) pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque de réactions indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et de durée après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, trouble de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

L'aripiprazole est excrété dans le lait maternel. L'allaitement doit donc être déconseillé aux patientes en cours de traitement par l'aripiprazole.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Comme avec d'autres antipsychotiques, les patients doivent être mis en garde quant à l'utilisation de machines, y compris la conduite de véhicules à moteur, et ce, jusqu'au moment où il apparaît raisonnablement certain que l'aripiprazole n'entraîne pas ce type d'effet indésirable. Certains patients pédiatriques atteints de troubles bipolaires de type I présentent une incidence plus élevée de somnolence et de fatigue (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Adultes :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant les études cliniques contrôlées *versus* placebo sont akathisie et nausées, chacun apparaissant chez plus de 3% des patients traités avec l'aripiprazole par voie orale.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés plus fréquemment ($\geq 1/100$) que sous placebo, ou ont été identifiés comme des effets indésirables pouvant être cliniquement significatifs (*):

Les fréquences ci-dessous sont définies en utilisant la convention suivante : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$).

Affections psychiatriques

<i>Fréquent: agitation, insomnie, anxiété</i> <i>Peu fréquent: dépression*</i>
Affections du système nerveux <i>Fréquent: troubles extrapyramidaux, akathisie, tremblement, étourdissement, somnolence, sédation, céphalée</i>
Affections oculaires <i>Fréquent: trouble de la vision</i>
Affections cardiaques <i>Peu fréquent: tachycardie*</i>
Affections vasculaires <i>Peu fréquent: hypotension orthostatique*</i>
Affections gastro-intestinales <i>Fréquent: dyspepsie, vomissements, nausées, constipation, hypersécrétion salivaire</i>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration <i>Fréquent: fatigue</i>

Symptômes extrapyramidaux: *Schizophrénie* : dans une étude clinique contrôlée long terme de 52 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux, comprenant parkinsonisme, akathisie, dystonie et dyskinésie, a été globalement plus faible chez les patients traités par l'aripiprazole (25,8%) comparativement aux patients traités par l'halopéridol (57,3%). Dans une étude clinique long-terme de 26 semaines contrôlée *versus* placebo, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 19% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 13,1% chez les patients traités par le placebo. Dans une autre étude clinique contrôlée long terme de 26 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 14,8% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 15,1% chez les patients traités par l'olanzapine. *Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I* – dans une étude clinique contrôlée à 12 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 23,5% chez les patients traités par aripiprazole et de 53,3% chez les patients traités par halopéridol. Dans une autre étude clinique à 12 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 26,6% chez les patients traités par aripiprazole et 17,6% chez les patients traités par lithium. Dans l'étude clinique contrôlée *versus* placebo long terme à 26 semaines de phase de maintenance, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 18,2% chez les patients traités par aripiprazole et de 15,7% chez les patients traités par le placebo.

Dans les études cliniques contrôlées *versus* placebo, l'incidence d'akathisie chez les patients bipolaires était de 12,1% avec aripiprazole et de 3,2% avec placebo. Chez les patients schizophrènes, l'incidence d'akathisie était de 6,2% avec aripiprazole et de 3,0% avec placebo.

Dystonie : *Effet de classe* : des symptômes de dystonie, contractions anormales prolongées d'un groupe musculaire ont été rapportés chez des patients prédisposés durant les premiers jours de traitement. Les symptômes dystoniques incluent : spasme des muscles de la nuque, progressant parfois vers une oppression de la gorge, une difficulté à avaler, une difficulté à respirer et/ou une protrusion de la langue. Alors que ces symptômes peuvent survenir à faibles doses, ils ont été rapportés plus fréquemment et avec une plus grande sévérité avec des antipsychotiques de première génération de forte puissance et à plus fortes doses. Un risque élevé de dystonie aiguë a été observé dans des groupes d'hommes et de jeunes.

Parmi les patients ayant présenté des variations des paramètres biologiques standards et lipidiques pouvant être cliniquement significatives (voir rubrique 5.1), il n'a pas été observé de différence importante de leur état clinique entre le groupe aripiprazole et le groupe placebo. Des élévations des CPK (créatine-phosphokinase), généralement transitoires et asymptomatiques, ont été observées chez 3,5% des patients traités par l'aripiprazole et chez 2,0% des patients traités par le placebo.

Autres données :

Des effets indésirables connus pour être associés aux traitements antipsychotiques ont également été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole (syndrome malin des neuroleptiques, dyskinésies tardives, convulsions, effets indésirables cérébrovasculaires et augmentation de la mortalité chez les patients âgés souffrant de démence, hyperglycémie et diabète) (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique :

Schizophrénie chez les adolescents âgés de 15 ans et plus :

Dans un essai clinique à court terme contre placebo mené chez 302 adolescents schizophrènes (âgés de 13 à 17 ans), la fréquence et la nature des effets indésirables étaient similaires à celles des adultes, à l'exception des réactions suivantes qui ont été rapportées plus fréquemment chez les adolescents sous aripiprazole que chez les adultes sous aripiprazole (et plus fréquemment que sous placebo): somnolence/sédation et trouble extrapyramidal ont été très fréquents ($\geq 1/10$), sécheresse de la bouche, augmentation de l'appétit et hypotension orthostatique ont été fréquemment rapportés ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Le profil de tolérance lors d'un essai d'extension, en ouvert, sur 26 semaines était similaire à celui observé lors de l'essai à court terme contre placebo.

L'analyse poolée d'une population d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, exposée au produit sur des périodes allant jusqu'à 2 ans, révèle une incidence de prolactine plasmatique basse chez les filles (< 3 ng/ml) et les garçons (< 2 ng/ml) de 29,5% et 48,3%, respectivement.

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans et plus :

La fréquence et la nature des effets indésirables chez les adolescents atteints de troubles bipolaires de type I étaient similaires à celles observées chez les adultes, à l'exception des réactions suivantes : très fréquemment ($\geq 1/10$) somnolence (23,0%), troubles extrapyramidaux (18,4%), akathisie (16,0%) et fatigue (11,8%) ; fréquemment ($\geq 1/100$, $< 1/10$) douleur abdominale supérieure, augmentation de la fréquence cardiaque, prise de poids, augmentation de l'appétit, contractions musculaires et dyskinésie.

Les effets indésirables suivants avaient une relation effet-dose possible : troubles extrapyramidaux (l'incidence était de 9,1% à une posologie de 10 mg, 28,8% à une posologie de 30 mg et 1,7% pour le placebo) ; et akathisie (l'incidence était de 12,1% à une posologie de 10 mg, 20,3% à une posologie de 30 mg et 1,7% pour le placebo).

Les variations moyennes de poids chez l'adolescent présentant des troubles bipolaires de type I après 12 et 30 semaines de traitement étaient respectivement de 2,4 kg et 5,8 kg avec l'aripiprazole et de 0,2 kg et 2,3 kg avec le placebo.

Dans la population pédiatrique, une somnolence et une fatigue ont été observés plus fréquemment chez les patients atteints de troubles bipolaires par rapport à ceux atteints de schizophrénie.

Dans la population pédiatrique atteinte de troubles bipolaires (patients âgés de 10 à 17 ans), exposée au produit sur des périodes allant jusqu'à 30 semaines, l'incidence des taux plasmatiques bas de prolactine était de 28,0% chez les filles (< 3 ng/ml) et de 53,3% chez les garçons.

Effets indésirables rapportés après la commercialisation:

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation. La fréquence de ces effets est considérée inconnue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique:	leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire:	réactions allergiques (par exemple réaction anaphylactique, œdème de Quincke comprenant gonflement de la langue, œdème de la langue, œdème de la face, prurit ou urticaire)
Affections endocrines:	hyperglycémie, diabète mellitus, diabète acidocétosique, coma diabétique hyperosmolaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition:	prise de poids, perte de poids, anorexie, hyponatrémie

Affections psychiatriques:	agitation, nervosité, jeu pathologique ; tentative de suicide, idées suicidaires, suicide accompli (voir. rubrique 4.4.)
Affections du système nerveux:	troubles de l'élocution, syndrome malin des neuroleptiques (SMN), grand mal épileptique, syndrome sérotoninergique
Affections cardiaques:	allongement du QT, arythmie ventriculaire, mort subite inexpliquée, arrêt cardiaque, torsades de pointes, bradycardie
Affections vasculaires:	syncope, hypertension, évènement thromboembolique (incluant embolie pulmonaire et thrombose veineuse
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinal:	spasmes oropharyngé, spasme laryngé, pneumonie de déglutition
Affections gastro-intestinales:	pancréatite, dysphagie, gêne au niveau de l'abdomen, gêne au niveau de l'estomac, diarrhée
Affections hépatobiliaires:	insuffisance hépatique, ictère, hépatite, augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation de la gamma glutamyl transférase (GGT), augmentation des phosphatases alcalines
Affections de la peau et du tissu sous-cutané:	rash, réaction de photosensibilité, alopecie, hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques:	rhabdomyolyse, myalgie, raideur
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales:	syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir section 4.6)
Affections du rein et des voies urinaires:	incontinence urinaire, rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein:	Priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration:	trouble de la régulation de la température (par exemple hypothermie, fièvre), douleur thoracique, œdème périphérique
Investigations:	augmentation de la Créatinine Phosphokinase, augmentation de la glycémie, variation de la glycémie, augmentation de l'hémoglobine glycosylée

4.9 Surdosage

Dans les études cliniques et après la commercialisation, les surdosages aigus, accidentels ou intentionnels, avec l'aripiprazole seul à des doses allant jusqu'à 1260 mg ont été rapportés chez les patients adultes, sans issue fatale. Les signes et symptômes potentiellement importants qui ont été observés comprenaient une léthargie, une augmentation de la pression artérielle, une somnolence, une tachycardie, des nausées et vomissements et la diarrhée. De plus, des cas de surdosage accidentels avec l'aripiprazole seul (à des doses allant jusqu'à 195 mg) ont été rapportés chez des enfants, sans issue fatale. Les signes et symptômes cliniques potentiellement graves qui ont été rapportés

comprenaient la somnolence, une perte de connaissance transitoire et des symptômes extrapyramidaux.

La prise en charge du surdosage est essentiellement symptomatique, par le maintien de la fonction respiratoire, d'une oxygénation et d'une ventilation, et par la prise en charge des symptômes. La possibilité d'une intoxication polymédicamenteuse doit être envisagée. Par conséquent, une surveillance cardiovasculaire doit être instaurée immédiatement et doit comprendre un enregistrement de l'électrocardiogramme en continu pour déceler d'éventuelles arythmies. Après tout surdosage confirmé ou suspecté avec l'aripiprazole, une surveillance médicale étroite et cardiovasculaire doivent être poursuivies jusqu'à la guérison du patient.

L'administration de 50 g de charbon activé, une heure après l'administration d'aripiprazole, a diminué la C_{max} de l'aripiprazole d'environ 41% et l'ASC d'environ 51%, ce qui suggère que le charbon peut être efficace pour le traitement du surdosage.

Bien qu'il n'y ait pas d'information concernant l'intérêt de l'hémodialyse dans le traitement d'un surdosage avec l'aripiprazole, il est peu probable que l'hémodialyse soit utile pour la prise en charge du surdosage puisque l'aripiprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: autres antipsychotiques, code ATC: N05AX12

L'efficacité de l'aripiprazole dans la schizophrénie et dans les troubles bipolaires de type I pourrait être due à l'association de son activité agoniste partiel sur le récepteur dopaminergique D2 et sérotoninergique 5-HT1a et de son activité antagoniste sur le récepteur sérotoninergique 5-HT2a. L'aripiprazole a montré des propriétés antagonistes dans des modèles animaux d'hyperactivité dopaminergique et des propriétés agonistes dans des modèles animaux d'hypoactivité dopaminergique. L'aripiprazole a montré une grande affinité *in vitro* pour les récepteurs dopaminergiques D2 et D3, sérotoninergiques 5-HT1a et 5-HT2a, et une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D4, sérotoninergiques 5-HT2c et 5-HT7, α_1 -adrénergiques et histaminiques H1. L'aripiprazole a également montré une affinité modérée pour le site de recapture de la sérotonine et pas d'affinité notable pour les récepteurs muscariniques. Une interaction avec des récepteurs autres que les sous-types dopaminergiques et sérotoninergiques peut expliquer certains autres effets cliniques de l'aripiprazole. Dans une étude de tomographie par émission de positron chez le volontaire sain, utilisant des doses allant de 0,5 à 30 mg administrées en une prise quotidienne pendant deux semaines, l'aripiprazole a entraîné une réduction dose-dépendante de la liaison du ^{11}C -raclopride (un ligand du récepteur D2/D3) au niveau du noyau caudé et du putamen.

Informations complémentaires sur les études cliniques chez l'adulte :

Schizophrénie:

Dans trois études court terme (4 à 6 semaines) contrôlées *versus* placebo portant sur 1.228 patients adultes schizophrènes présentant des symptômes positifs ou négatifs, l'aripiprazole a montré une amélioration significativement plus importante des symptômes psychotiques comparativement au placebo.

Chez les patients adultes ayant initialement répondu au traitement, ABILIFY a démontré son efficacité à maintenir cette amélioration clinique au long cours. Dans une étude contrôlée *versus* halopéridol, le pourcentage de patients répondeurs avec maintien de la réponse au traitement à 52 semaines était similaire dans les deux groupes (aripiprazole 77% et halopéridol 73%). Le pourcentage total de patients ayant terminés l'étude était significativement plus élevé chez les patients sous aripiprazole (43%) que chez les patients sous halopéridol (30%). Les scores des échelles utilisées comme critères secondaires, comprenant l'échelle PANSS et l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg

(MADRS), ont montré une amélioration sous aripiprazole significativement plus importante que sous halopéridol.

Dans une étude contrôlée *versus* placebo de 26 semaines chez des patients adultes schizophrènes stabilisés, la réduction du taux de rechute a été significativement plus importante dans le groupe aripiprazole (34%) par rapport au groupe placebo (57%).

Prise de poids :

Dans les études cliniques, l'aripiprazole n'a pas provoqué de prise de poids cliniquement significative. Dans une étude internationale de 26 semaines en double aveugle et contrôlée *versus* olanzapine, ayant porté sur 314 patients adultes schizophrènes et dont le critère principal était la prise de poids, les patients ayant eu une prise de poids d'au moins 7% (c'est à dire une prise de poids d'au moins 5,6 kg pour un poids moyen à l'inclusion d'environ 80,5 kg) étaient significativement moins nombreux sous aripiprazole (N= 18, ou 13% des patients évaluable), comparativement à l'olanzapine (N= 45, ou 33% des patients évaluable).

Paramètres lipidiques :

Dans une analyse poolée des études cliniques contrôlées *versus* placebo chez l'adulte sur les paramètres lipidiques, il n'a pas été démontré que l'aripiprazole entraînait des modifications cliniquement significatives du taux de cholestérol total, de triglycérides, d'HDL et de LDL.

- Cholestérol total : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 5,18 mmol/l) à un niveau élevé (\geq 6,22 mmol/l) était de 2,5% pour l'aripiprazole et de 2,8% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,15 mmol/l (IC 95% : -0,182 ; -0,115) pour l'aripiprazole et de -0,11 mmol/l (IC 95% : -0,148 ; -0,066) pour le placebo.

- Triglycérides à jeun : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 1,69 mmol/l) à un niveau élevé (\geq 2,26 mmol/l) était de 7,4% pour aripiprazole et de 7,0% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,11 mmol/l (IC 95% : -0,182 ; -0,046) pour l'aripiprazole et de -0,07 mmol/l (IC 95% : -0,148 ; 0,007) pour le placebo.

- HDL : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (\geq 1,04 mmol/l) à un niveau bas (<1,04 mmol/l) était de 11,4% pour l'aripiprazole et de 12,5% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,03 mmol/l (IC 95% : -0,046 ; -0,017) pour l'aripiprazole et de -0,04 mmol/l (IC 95% : -0,056 ; -0,022) pour le placebo.

- LDL à jeun : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 2,59 mmol/l) à un niveau élevé (\geq 4,14 mmol/l) était de 0,6% pour l'aripiprazole et de 0,7% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,09 mmol/l (IC 95% : -0,139 ; -0,047) pour l'aripiprazole et de -0,06 mmol/l (IC 95% : -0,116 ; -0,012) pour le placebo.

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I:

Dans deux études cliniques de 3 semaines à dose flexible en monothérapie, contrôlées *versus* placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, l'aripiprazole a montré une efficacité supérieure au placebo dans la réduction des symptômes maniaques sur 3 semaines. Ces études cliniques incluaient des patients avec ou sans caractéristiques psychotiques et avec ou sans cycle rapide.

Dans une étude clinique de 3 semaines à dose fixe en monothérapie, contrôlée *versus* placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, l'aripiprazole n'a pas réussi à démontrer une efficacité supérieure au placebo.

Dans deux études cliniques de 12 semaines en monothérapie contrôlées *versus* placebo et *versus* substance active chez des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I avec ou sans caractéristiques psychotiques, l'aripiprazole a montré une efficacité supérieure au placebo à la 3^{ème} semaine et un maintien de l'efficacité comparable au lithium ou à l'halopéridol à la 12^{ème} semaine. L'aripiprazole a également montré une proportion comparable de patients en rémission symptomatique de la manie par rapport au lithium ou à l'halopéridol à la 12^{ème} semaine.

Dans une étude clinique de 6 semaines contrôlée *versus* placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, avec ou sans

caractéristiques psychotiques qui étaient partiellement non répondeurs au lithium ou au valproate en monothérapie pendant 2 semaines à des taux sériques thérapeutiques, l'association d'aripiprazole a eu pour effet une efficacité supérieure au lithium ou au valproate en monothérapie sur la réduction des symptômes maniaques.

Dans une étude clinique de 26 semaines contrôlée *versus* placebo, suivie d'une phase d'extension de 74 semaines, chez des patients maniaques arrivés au stade de rémission sous aripiprazole pendant une phase de stabilisation, avant la randomisation, aripiprazole a montré une supériorité par rapport au placebo dans la prévention des récurrence bipolaires, principalement en prévenant les récurrences d'épisodes maniaques mais n'a pas réussi à montrer une supériorité sur le placebo dans la prévention des récurrences des épisodes dépressifs.

Lors d'un essai contrôlé *versus* placebo, sur 52 semaines, mené chez des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I ayant atteint une rémission prolongée (scores totaux Y-MRS and MADRS ≤ 12) sous aripiprazole (10 mg/jour à 30 mg/jour) en association au lithium ou au valproate pendant 12 semaines consécutives, l'association à l'aripiprazole a démontré une supériorité sur le placebo avec une diminution de risque de 46% (*hazard ratio* de 0,54) dans la prévention des récurrences bipolaires et une diminution de risque de 65% (*hazard ratio* de 0,35) dans la prévention des récurrences d'épisodes maniaques comparé au placebo en association. L'aripiprazole en association a démontré une supériorité sur le placebo sur le score CGI-BP de sévérité de la maladie (manie), critère d'évaluation secondaire.

Dans cet essai, les investigateurs ont assigné aux patients, en ouvert, soit du lithium soit du valproate en monothérapie, afin de déterminer une non-réponse partielle. Les patients étaient stabilisés pendant au moins 12 semaines consécutives avec l'association aripiprazole et le même thymorégulateur. Les patients stabilisés ont ensuite été randomisés afin de continuer le même thymorégulateur avec l'aripiprazole ou le placebo en double-aveugle. Quatre sous-groupes de thymorégulateurs ont été évalués pendant la phase randomisée : aripiprazole + lithium; aripiprazole + valproate; placebo + lithium; placebo + valproate.

Les taux Kaplan-Meier pour la récurrence de tout épisode d'humeur dans le bras des traitements en association étaient de 16% pour aripiprazole + lithium et de 18% pour aripiprazole + valproate comparés à 45% pour placebo + lithium et de 19% pour placebo + valproate.

Population pédiatrique:

Schizophrénie chez l'adolescent :

Dans un essai de 6 semaines contre placebo mené chez 302 patients adolescents schizophrènes (âgés de 13 à 17 ans), présentant des symptômes positifs ou négatifs, l'aripiprazole a été associé à une amélioration statistiquement significative des symptômes psychotiques supérieure au placebo.

Dans une sous-analyse de patients adolescents âgés de 15 à 17 ans, représentant 74% de la population totale incluse, le maintien de l'effet a été observé sur l'essai d'extension de 26 semaines en ouvert.

Episodes maniaques dans troubles bipolaires de type I chez l'enfant et l'adolescent :

L'aripiprazole a été étudié lors d'un essai de 30 semaines contrôlé *versus* placebo conduit chez 296 enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans), atteints de troubles bipolaires de type I avec des épisodes maniaques ou mixtes accompagnés ou non de caractéristiques psychotiques selon les critères du DSM-IV, et présentant un score YMRS initial ≥ 20 . Parmi les patients inclus dans l'analyse principale d'efficacité, 139 patients présentaient un diagnostic de TDAH associé.

L'aripiprazole a montré une supériorité dans l'évolution du score total YMRS aux 4^{ème} et 12^{ème} semaines par rapport au placebo. Dans une analyse post-hoc, l'amélioration par rapport au placebo a été plus marquée chez les patients présentant une comorbidité de TDAH comparé au groupe sans TDAH, alors qu'il n'y avait pas de différence avec le placebo. L'effet sur la prévention des récurrences n'a pas été établi.

Tableau 1 : Amélioration moyenne du score YMRS initial par pathologie psychiatrique associée

Avec pathologie psychiatrique associée	Semaine 4	Semaine 12	TDAH	Semaine 4	Semaine 12
Abilify 10 mg (n=48)	14,9	15,1	Abilify 10 mg (n=44)	15,2	15,6
Abilify 30 mg (n=51)	16,7	16,9	Abilify 30 mg (n=48)	15,9	16,7
Placebo (n=52) ^a	7,0	8,2	Placebo (n=47) ^b	6,3	7,0
Sans pathologie psychiatrique associée	Semaine 4	Semaine 12	Sans TDAH	Semaine 4	Semaine 12
Abilify 10 mg (n=27)	12,8	15,9	Abilify 10 mg (n=37)	12,7	15,7
Abilify 30 mg (n=25)	15,3	14,7	Abilify 30 mg (n=30)	14,6	13,4
Placebo (n=18)	9,4	9,7	Placebo (n=25)	9,9	10,0

^an=51 à la 4^{ème} semaine

^bn=46 à la 4^{ème} semaine

Les événements indésirables les plus fréquents survenus au cours du traitement chez les patients recevant 30 mg d'aripiprazole étaient les troubles extrapyramidaux (28,3%), la somnolence (27,3%), les céphalées (23,2%) et les nausées (14,1%). La prise moyenne de poids dans un intervalle de traitement de 30 semaines était de 2,9 kg comparé à 0,98 kg chez les patients traités par le placebo.

Irritabilité associée à un trouble autistique chez les patients pédiatriques (voir rubrique 4.2): l'aripiprazole a été étudié chez des patients âgés de 6 à 17 ans à travers 2 études de 8 semaines, contrôlées *versus* placebo [l'une à dose flexible (2-15 mg/jour) et l'autre à dose fixe (5, 10 ou 15 mg/jour)] et une étude en ouvert de 52 semaines. La dose initiale était de 2 mg/jour, augmentée à 5 mg/jour au bout d'une semaine, puis augmentée par paliers hebdomadaires de 5 mg/jour jusqu'à atteindre la dose requise. Plus de 75% des patients avaient un âge inférieur à 13 ans. L'aripiprazole a démontré une supériorité statistiquement significative comparativement au placebo sur la sous-échelle "irritabilité" de l'échelle Aberrant Behaviour Checklist. Néanmoins, la pertinence clinique de ces résultats n'a pas été établie. Le profil de tolérance incluait l'évaluation de la prise de poids et des modifications des taux de prolactine. La durée de l'étude de tolérance long terme était limitée à 52 semaines. Dans les études poolées, l'incidence des taux plasmatiques bas de prolactine chez les filles (<3 ng/ml) et les garçons (<2 ng/ml), dans le groupe des patients traités par aripiprazole, était respectivement de 27/46 (58,7%) et 258/298 (86,6%). Dans les études contrôlées *versus* placebo, la prise moyenne de poids était de 0,4 kg pour le bras placebo et de 1,6 kg pour le bras aripiprazole.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ABILIFY dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires affectifs (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le comprimé orodispersible d'aripiprazole est bioéquivalent au comprimé d'aripiprazole, avec un taux et un niveau d'absorption similaires. Les comprimés orodispersibles d'aripiprazole peuvent être utilisés comme une alternative aux comprimés.

Absorption:

L'aripiprazole est bien absorbé avec un pic plasmatique atteint dans les 3–5 heures après administration. L'aripiprazole subit un métabolisme pré-systémique minime. La biodisponibilité orale absolue du comprimé est de 87%. Un repas riche en graisses n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Distribution:

L'aripiprazole est largement distribué dans l'organisme avec un volume apparent de distribution de 4,9 l/kg indiquant une distribution extravasculaire importante. Aux concentrations thérapeutiques, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole sont liés à plus de 99% aux protéines plasmatiques, et principalement à l'albumine.

Métabolisme:

L'aripiprazole est largement métabolisé par le foie, principalement par trois voies de biotransformation: la déhydrogénation, l'hydroxylation et la N-déalkylation. D'après les études *in vitro*, les enzymes CYP3A4 et CYP2D6 sont responsables de la déhydrogénation et de l'hydroxylation de l'aripiprazole, la N-déalkylation étant catalysée par le CYP3A4. L'aripiprazole est la principale entité présente dans la circulation systémique. A l'état d'équilibre, le métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, représente environ 40% de l'ASC de l'aripiprazole dans le plasma.

Élimination :

La demi-vie moyenne d'élimination de l'aripiprazole est d'environ 75 heures chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6 et d'environ 146 heures chez les métaboliseurs lents du CYP2D6.

La clairance corporelle totale de l'aripiprazole est de 0,7 ml/min/kg, et est principalement hépatique.

Après administration orale unique de ¹⁴C-aripiprazole, environ 27% de la radioactivité administrée a été retrouvée dans les urines et environ 60% dans les selles. Moins de 1% d'aripiprazole inchangé a été éliminé dans les urines et approximativement 18% a été retrouvé inchangé dans les selles.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole chez les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans était similaire à celle des adultes après correction des différences de poids corporels.

Patients âgés :

La pharmacocinétique de l'aripiprazole n'est pas différente chez les sujets âgés sains et les sujets adultes plus jeunes. De même, aucun effet détectable lié à l'âge n'a été trouvé lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients schizophrènes.

Sexe :

La pharmacocinétique de l'aripiprazole n'est pas différente chez les sujets sains de sexe masculin et ceux de sexe féminin. De même, aucun effet détectable lié au sexe n'a été trouvé lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients schizophrènes.

Fumeurs et origine ethnique :

L'analyse de population n'a pas révélé de différence cliniquement significative liée à l'origine ethnique ou d'effet lié au tabac sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Insuffisants rénaux :

Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole sont similaires chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les sujets sains jeunes.

Insuffisants hépatiques :

Une étude en dose unique chez des sujets présentant une cirrhose hépatique de différents degrés (Child-Pugh Classes A, B, et C) n'a pas montré d'effet significatif de l'insuffisance hépatique sur la

pharmacocinétique de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole. Toutefois, cette étude a inclus seulement 3 patients avec une cirrhose du foie de Classe C, ce qui est insuffisant pour conclure sur leur capacité métabolique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et de toxicité pour les fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des effets toxicologiquement significatifs ont été observés seulement à des doses ou à des expositions largement supérieures à la dose ou à l'exposition maximale chez l'homme, montrant que ces effets étaient limités ou non significatifs en pratique clinique. Ces effets comprenaient une toxicité corticosurrénalienne dose-dépendante (accumulation de pigments de lipofuscine et/ou perte de cellules parenchymateuses) chez le rat après 104 semaines pour des doses allant de 20 à 60 mg/kg/jour (3 à 10 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme) et une augmentation des carcinomes corticosurrénaliens et des complexes adénomes/carcinomes corticosurrénaliens chez la rate pour une dose à 60 mg/kg/jour (10 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme). La plus haute exposition non oncogène chez la rate a été 7 fois l'exposition chez l'homme à la dose recommandée.

De plus, il a été observé une lithiase du cholédoque suite à la précipitation des dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile du singe après administration orale répétée de doses allant de 25 à 125 mg/kg/jour (1 à 3 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme ou 16 à 81 fois la dose maximale recommandée chez l'homme exprimée en mg/m²). Toutefois, les concentrations des dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile humaine à la dose la plus forte proposée, 30 mg par jour, étaient inférieures ou égales à 6% des concentrations biliaires retrouvées chez les singes inclus dans l'étude de 39 semaines et étaient bien en deçà (6%) de leurs limites de solubilité *in vitro*.

Dans des études à dose répétée menées chez le rat et le chien juvéniles, le profil toxicologique de l'aripiprazole était comparable à celui observé chez l'animal adulte et aucune neurotoxicité ou aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé.

L'aripiprazole a été considéré non génotoxique sur la base des résultats d'une batterie d'études standards de génotoxicité. L'aripiprazole n'a pas altéré la fertilité dans les études de toxicité de la reproduction. Une toxicité sur le développement, comprenant un retard dose-dépendant de l'ossification fœtale et d'éventuels effets tératogènes, a été observée chez les rats pour des doses correspondant à une exposition infra-thérapeutique (basée sur l'ASC) et chez les lapins pour des doses correspondant à une exposition égale à 3 et 11 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme. Une toxicité maternelle a été observée à des doses similaires à celles responsables de la toxicité sur le développement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Silicate de calcium
Croscarmellose sodique
Crospovidone
Dioxyde de silicone
Xylitol
Cellulose microcristalline
Aspartam (E951)
Acésulfame potassique
Arôme vanille (vanilline et éthyle vanilline)

Acide tartrique
Stéarate de magnésium

Oxyde ferrique rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 14 x 1 comprimés en plaquettes formées à froid prédécoupées en dose unitaire
Boîte de 28 x 1 comprimés en plaquettes formées à froid prédécoupées en dose unitaire
Boîte de 49 x 1 comprimés en plaquettes formées à froid prédécoupées en dose unitaire.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House, Highbridge Estate, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1LX - Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/04/276/030-032

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 4 juin 2004
Date du dernier renouvellement: 4 juin 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ABILIFY 1 mg/ml solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 1 mg d'aripiprazole.

Excipients: 200 mg de fructose par ml
400 mg de glucose par ml
1,8 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (E218) par ml
0,2 mg de parahydroxybenzoate de propyle (E216) par ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable
Solution limpide, incolore à jaune clair.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ABILIFY est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans ou plus.

ABILIFY est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez l'adulte ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole (voir rubrique 5.1).

ABILIFY est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusque 12 semaines (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes :

Schizophrénie : la posologie initiale recommandée d' ABILIFY est de 10 ou 15 mg/jour (soit 10 ou 15 ml de solution/ jour) avec une posologie d'entretien recommandée de 15 mg/jour administrée en une seule prise, pendant ou en dehors des repas. Un système doseur gradué et un bouchon doseur gradué à 2 ml sont fournis dans la boîte.

ABILIFY est efficace dans un intervalle de doses allant de 10 à 30 mg/jour (soit entre 10 à 30 ml de solution/jour). Une augmentation de l'efficacité pour des doses supérieures à la dose quotidienne de 15 mg n'a pas été démontrée, toutefois certains patients peuvent bénéficier d'une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg.

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I : la posologie initiale recommandée pour ABILIFY est de 15 mg (soit 15 ml de solution /jour) une fois par jour pendant ou en dehors des repas, en monothérapie ou en association (voir rubrique 5.1). Certains patients peuvent recevoir une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg (soit 30 ml de solution/jour).

Prévention des récurrences des épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I : pour la prévention des récurrences d'épisodes maniaques chez des patients traités par aripiprazole en monothérapie ou en association, le traitement sera maintenu à la même dose. La posologie quotidienne peut être adaptée, une réduction de dose pourra être considérée en fonction de l'état clinique du patient.

Population pédiatrique :

La schizophrénie chez l'adolescent âgé de 15 ans ou plus : la dose recommandée de ABILIFY est de 10 mg/jour administré lors d'un schéma en une fois par jour pendant ou en dehors des repas. Le traitement s'initie à la dose de 2 mg (en utilisant ABILIFY solution buvable 1 mg/ml) pendant deux jours, titrée à 5 mg pendant deux jours supplémentaires afin d'atteindre la posologie quotidienne recommandée de 10 mg. Selon les cas, les augmentations posologiques suivantes sont administrées par tranches de 5 mg, sans dépasser la posologie quotidienne maximale de 30 mg (voir rubrique 5.1).

ABILIFY est efficace entre 10 à 30 mg/jour. Une efficacité accrue à des doses supérieures à la dose quotidienne de 10 mg n'a pas été démontrée, même si chaque patient peut avoir un bénéfice à une dose plus élevée.

L'utilisation de ABILIFY n'est pas recommandée chez les patients schizophrènes de moins de 15 ans car les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité sont insuffisantes (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus : la dose recommandée de ABILIFY est de 10 mg/jour administré en une seule prise pendant ou en dehors des repas. Le traitement s'initie à la dose de 2 mg (en utilisant ABILIFY solution buvable 1 mg/ml) pendant 2 jours, titrée à 5 mg pendant 2 jours supplémentaires afin d'atteindre la posologie quotidienne recommandée de 10 mg.

La durée du traitement doit être aussi courte que nécessaire afin de contrôler les symptômes et ne doit pas dépasser 12 semaines. Une efficacité accrue à des doses supérieures à la dose quotidienne de 10 mg n'a pas été démontrée et une dose quotidienne de 30 mg a été associée à une augmentation substantielle de l'incidence des effets indésirables significatifs incluant les symptômes extrapyramidaux (SEP), la fatigue et la prise de poids (voir rubrique 4.8). Par conséquent, des doses supérieures à 10 mg/jour doivent être utilisées pour des cas exceptionnels et associées à une surveillance clinique étroite (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Les patients plus jeunes présentent un risque plus élevé de développer des événements indésirables associés à l'aripiprazole. Par conséquent, l'utilisation de ABILIFY n'est pas recommandée chez les patients de moins de 13 ans (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Irritabilité associée à un trouble autistique : la tolérance et l'efficacité de ABILIFY chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.1 mais aucune recommandation posologique ne peut être faite.

Insuffisants hépatiques : aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, les données disponibles sont insuffisantes pour établir des recommandations. L'administration doit se faire avec prudence chez ces patients. Cependant, la dose quotidienne maximale de 30 mg peut être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisants rénaux : aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

Patients âgés : l'efficacité d'ABILIFY dans le traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires de type I chez les patients âgés de 65 ans et plus n'a pas été établie. En raison d'une sensibilité plus

grande de cette population, une dose initiale plus faible doit être envisagée lorsque des raisons cliniques le justifient (voir rubrique 4.4).

Sexe : aucune adaptation posologique n'est requise chez la femme par rapport à l'homme (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Fumeurs : aucune adaptation posologique n'est requise chez les fumeurs compte tenu du métabolisme d'ABILIFY (voir rubrique 4.5).

Ajustements posologiques liés aux interactions :

Lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou du CYP2D6 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être réduite. Lorsque l'inhibiteur du CYP3A4 ou CYP2D6 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être augmentée (voir rubrique 4.5).

Lors de l'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être augmentée. Lorsque l'inducteur du CYP3A4 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être ramenée à la posologie recommandée (voir rubrique 4.5).

Mode d'administration

ABILIFY solution buvable est utilisé par voie orale.

La solution buvable d'ABILIFY peut être utilisée comme une alternative aux comprimés chez les patients ayant des difficultés à avaler les comprimés d'ABILIFY (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lors d'un traitement antipsychotique, l'amélioration de l'état clinique du patient peut nécessiter plusieurs jours, voire plusieurs semaines. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant toute cette période.

La survenue d'un comportement suicidaire est inhérente aux psychoses et aux troubles de l'humeur et dans certains cas a été rapportée rapidement après l'initiation ou le changement du traitement antipsychotique, y compris avec un traitement par aripiprazole (voir rubrique 4.8). Une surveillance rapprochée des patients à haut risque doit accompagner le traitement antipsychotique. Les résultats d'une étude épidémiologique ont suggéré qu'il n'y avait pas d'augmentation de risque de comportements suicidaires avec l'aripiprazole par rapport aux autres antipsychotiques chez les patients présentant une schizophrénie ou un trouble bipolaire.

Troubles cardiovasculaires: l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients avec une pathologie cardiovasculaire connue (antécédent d'infarctus du myocarde ou de maladie cardiaque ischémique, insuffisance cardiaque, ou troubles de la conduction), une maladie cérébrovasculaire, toute pathologie pouvant favoriser une hypotension (déshydratation, hypovolémie, et traitement par des médicaments antihypertenseurs) ou une hypertension artérielle accélérée ou maligne.

Des cas d'évènements thromboemboliques (ETE) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Comme les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque d'ETE, tous les facteurs de risque possibles d'ETE doivent être identifiés avant et pendant le traitement par ABILIFY et des mesures préventives doivent être prises.

Troubles de la conduction: dans les études cliniques avec l'aripiprazole, l'incidence de l'allongement du QT était comparable au placebo. Comme avec les autres antipsychotiques, l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients avec des antécédents familiaux d'allongement du QT.

Dyskinésie tardive: dans les études cliniques de durée inférieure ou égale à un an, menées préalablement à la mise sur le marché, les cas rapportés de dyskinésie survenue au cours du traitement par l'aripiprazole ont été peu fréquents. En cas d'apparition de signes et de symptômes de dyskinésie tardive chez un patient traité par ABILIFY, la réduction de la dose voire l'arrêt du traitement doivent être envisagés. Ces symptômes peuvent provisoirement s'aggraver ou même survenir après l'arrêt du traitement.

Autres symptômes extrapyramidaux: dans les études cliniques en pédiatrie avec l'aripiprazole, des symptômes tels qu'une akathisie et qu'un parkinsonisme ont été observés. Si d'autres signes et symptômes extrapyramidaux apparaissent chez un patient traité par ABILIFY, une diminution de la posologie et une surveillance clinique étroite doivent être envisagées.

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN): le SMN est un syndrome potentiellement mortel associé aux traitements antipsychotiques. Dans les études cliniques menées préalablement à la mise sur le marché, de rares cas de SMN ont été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole. Les signes cliniques du SMN sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'altération des facultés mentales et des signes d'instabilité neurovégétative (instabilité du pouls ou de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et troubles du rythme cardiaque). Peuvent s'ajouter des signes tels que élévation des CPK, myoglobinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë. Cependant, une élévation des CPK et une rhabdomyolyse, pas nécessairement liées au SMN, ont également été rapportées. Si un patient présente des signes ou des symptômes évoquant un SMN, ou une hyperthermie inexplicite non accompagnée d'autres signes de SMN, tous les médicaments antipsychotiques y compris ABILIFY doivent être arrêtés.

Convulsions: dans les études cliniques menées préalablement à la mise sur le marché, des cas peu fréquents de convulsions ont été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole. Par conséquent, l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou présentant une pathologie comportant des convulsions associées.

Patients âgés présentant un état psychotique associé à une démence:

Augmentation de la mortalité: dans trois études cliniques aripiprazole contrôlées *versus* placebo (n=938; âge moyen: 82,4 ans; intervalle: 56-99 ans), chez des patients âgés présentant un état psychotique associé à une maladie d'Alzheimer, les patients traités par aripiprazole ont eu un risque de mortalité plus élevé comparativement au placebo. L'incidence des décès dans le groupe des patients traités par aripiprazole a été de 3,5% comparé à 1,7% dans le groupe placebo. Bien que les causes de décès étaient variées, la plupart de ces décès semblaient être soit d'origine cardiovasculaire (par exemple insuffisance cardiaque, mort subite) soit d'origine infectieuse (par exemple pneumonie).

Effets indésirables cérébrovasculaires: dans ces mêmes études cliniques, des effets indésirables cérébrovasculaires (par exemple accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire), dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez ces patients (âge moyen: 84 ans; intervalle: 78-88 ans). Dans ces études, les effets indésirables cérébrovasculaires ont été rapportés chez 1,3% des patients traités par aripiprazole comparativement à 0,6% des patients traités par placebo. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Néanmoins, dans l'étude à dose fixe, un effet dose-dépendant significatif a été observé dans la survenue des effets indésirables cérébrovasculaires chez les patients traités par aripiprazole.

ABILIFY n'est pas indiqué dans le traitement des états psychotiques associés à une démence.

Hyperglycémie et diabète: des cas d'hyperglycémie, parfois graves et associés à une acidocétose ou un coma, avec une issue fatale pour certains cas, ont été rapportés chez les patients traités par les médicaments antipsychotiques atypiques, y compris ABILIFY. L'obésité et les antécédents familiaux de diabète sont des facteurs de risque pouvant favoriser les complications. Dans les études cliniques menées avec aripiprazole, il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes aripiprazole et placebo, concernant l'incidence d'effets indésirables liés à une hyperglycémie (dont le

diabète), ou concernant des valeurs anormales de la glycémie. Les données nécessaires à une estimation précise du risque de survenue d'effets indésirables liés à une hyperglycémie chez les patients traités par ABILIFY et par tout autre antipsychotique atypique, permettant une comparaison directe, ne sont pas disponibles. Les signes et symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et fatigue) doivent être recherchés chez les patients traités par antipsychotiques atypiques, y compris ABILIFY. Une surveillance régulière est recommandée afin de détecter toute anomalie de la glycémie chez les patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque pouvant favoriser le développement d'un diabète.

Hypersensibilité : comme avec d'autres médicaments, des réactions d'hypersensibilité à type de symptômes allergiques peuvent survenir avec l'aripiprazole (voir rubrique 4.8).

Prise de poids: la prise de poids est souvent observée chez les patients schizophrènes et bipolaires ayant des épisodes maniaques en raison de comorbidités, de l'utilisation d'antipsychotiques connus pour entraîner des prises de poids et d'une mauvaise hygiène de vie, pouvant conduire à des complications graves. La prise de poids a été rapportée chez les patients traités par l'aripiprazole après sa commercialisation. Lorsqu'une prise de poids a été observée, il s'agissait généralement de patients qui présentaient des facteurs de risque significatifs tels qu'un antécédent de diabète, un trouble thyroïdien ou un adénome hypophysaire. Dans les études cliniques, l'aripiprazole n'a pas entraîné de prise de poids cliniquement significative chez l'adulte (voir rubrique 5.1). Dans des études cliniques chez des patients adolescents bipolaires au décours d'un épisode maniaque, une prise de poids a été associée à l'utilisation d'aripiprazole après 4 semaines de traitement. La prise de poids doit être surveillée chez les patients adolescents bipolaires lors d'épisodes maniaques. Si la prise de poids est cliniquement significative, une diminution de la posologie doit être envisagée (voir rubrique 4.8).

Dysphagie: des troubles de la motilité œsophagienne et des aspirations ont été associés à l'utilisation de traitements antipsychotiques, y compris ABILIFY. L'aripiprazole et les autres substances actives antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients à risque de pneumonie de déglutition.

Jeu pathologique : des cas de jeux pathologiques ont été rapportés chez des patients traités par ABILIFY après sa commercialisation, que ces patients aient ou non des antécédents de jeux pathologiques. Les patients ayant des antécédents de jeux pathologiques peuvent présenter un risque plus élevé et doivent être étroitement surveillés (voir rubrique 4.8).

Intolérance:

La solution buvable contient du fructose. Les patients présentant de rares problèmes héréditaires d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

La solution buvable contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle qui peuvent entraîner des réactions allergiques (pouvant être retardées).

La solution buvable contient du glucose. Les patients atteints de rares problèmes héréditaires d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre la solution buvable.

Patient présentant un TDAH associé : malgré la fréquence élevée des troubles bipolaires de type I associés à un TDAH, les données cliniques de sécurité sont très limitées concernant l'utilisation concomitante d'ABILIFY et de psychostimulants ; ainsi, une extrême prudence doit être exercée lorsque ces médicaments sont co-administrés.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Du fait de son activité antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques, l'aripiprazole peut augmenter l'effet de certains antihypertenseurs.

Compte tenu des principaux effets de l'aripiprazole sur le système nerveux central, la prudence est recommandée lors de l'association avec l'alcool ou d'autres médicaments à action centrale ayant des effets indésirables qui se surajoutent à ceux de l'aripiprazole, telle que la sédation (voir rubrique 4.8).

La prudence s'impose en cas d'administration concomitante de l'aripiprazole avec des médicaments connus pour entraîner un allongement du QT ou un déséquilibre électrolytique.

Interactions potentielles ayant un effet sur ABILIFY:

La famotidine, antihistaminique H2 inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique, réduit le taux d'absorption de l'aripiprazole, mais cet effet n'est pas considéré comme cliniquement significatif.

L'aripiprazole est métabolisé par de multiples voies impliquant les enzymes CYP2D6 et CYP3A4 mais pas les enzymes CYP1A. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise chez les fumeurs.

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP2D6 (quinidine) a augmenté l'ASC de l'aripiprazole de 107%, alors que la C_{max} était inchangée. L'ASC et la C_{max} du métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, ont été diminuées respectivement de 32% et 47%. La dose prescrite d'ABILIFY doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'ABILIFY avec la quinidine. D'autres inhibiteurs puissants du CYP2D6, telles que la fluoxétine et la paroxétine, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose s'appliquent.

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP3A4 (le kétoconazole) a augmenté l'ASC et la C_{max} de l'aripiprazole respectivement de 63% et 37%. L'ASC et la C_{max} du déhydro-aripiprazole ont été augmentées respectivement de 77% et 43%. Chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut conduire à des concentrations plasmatiques plus élevées d'aripiprazole, comparativement aux métaboliseurs rapides du CYP2D6. L'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 avec ABILIFY n'est envisagée que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus. La dose prescrite d'ABILIFY doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'ABILIFY avec le kétoconazole. D'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que l'itraconazole et les antiprotéases, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose sont recommandées.

A l'arrêt du traitement de l'inhibiteur du CYP2D6 ou du CYP3A4, la dose d' ABILIFY doit être ramenée à la posologie utilisée avant l'initiation du traitement concomitant.

Lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs faibles du CYP3A4 (par exemple, le diltiazem ou l'escitalopram) ou du CYP2D6 avec ABILIFY, des augmentations modérées des concentrations de l'aripiprazole peuvent être attendues.

Lors de l'administration concomitante de carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC de l'aripiprazole sont diminuées respectivement de 68% et 73%, comparativement à l'aripiprazole (30 mg) administré seul. De la même façon, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC du déhydro-aripiprazole sont diminuées respectivement de 69% et 71% lors de l'administration concomitante avec la carbamazépine, comparativement à l'aripiprazole administré seul.

La dose d'ABILIFY doit être multipliée par deux lorsqu'ABILIFY est co-administré avec la carbamazépine. D'autres inducteurs puissants du CYP3A4, tels que rifampicine, rifabutine, phénytoïne, phénobarbital, primidone, efavirenz, névirapine et le millepertuis, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes augmentations de dose sont recommandées. A l'arrêt du traitement de l'inducteur puissant du CYP3A4, la dose d'ABILIFY doit être ramenée à la posologie recommandée.

Il n'a pas été observé de variation cliniquement significative des concentrations d'aripiprazole lorsque le valproate ou le lithium était administré de manière concomitante à l'aripiprazole.

Syndrome sérotoninergique : des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés chez des patients traités par l'aripiprazole et des signes et des symptômes pouvant être liés à un syndrome sérotoninergique peuvent survenir notamment en cas d'administration concomitante avec des médicaments sérotoninergiques tels que les ISRS/INSRS ou des médicaments connus pour augmenter les concentrations de l'aripiprazole (voir rubrique 4.8).

Effets potentiels d'ABILIFY sur les autres médicaments:

Dans les études cliniques, l'aripiprazole à des doses allant de 10 à 30 mg/jour n'a pas eu d'effet significatif sur le métabolisme des substrats du CYP2D6 (rapport dextrométhorphan/3-méthoxymorphinane), du 2C9 (warfarine), du 2C19 (oméprazole) et du 3A4 (dextrométhorphan). De plus, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole n'ont pas démontré de potentiel d'altération du métabolisme dépendant du CYP1A2 *in vitro*. Par conséquent, il est peu probable que l'aripiprazole soit à l'origine d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives impliquant ces enzymes.

Il n'a pas été observé de variation cliniquement significative des concentrations de valproate, de lithium ou de lamotrigine lorsque l'aripiprazole était administré de manière concomitante au valproate, au lithium ou à la lamotrigine.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Aucune étude contrôlée spécifique n'a été réalisée avec l'aripiprazole chez la femme enceinte. Des anomalies congénitales ont été rapportées ; cependant, une relation de causalité avec l'aripiprazole n'a pas pu être établie. Les études chez l'animal n'ont pas pu exclure une toxicité potentielle sur le développement (voir rubrique 5.3). Les patientes doivent être averties de la nécessité d'informer leur médecin de toute grossesse ou désir de grossesse au cours du traitement par l'aripiprazole. En raison d'informations insuffisantes sur la tolérance chez l'homme et des interrogations suscitées par les études de reproduction chez l'animal, le médicament ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf si le bénéfice attendu justifie clairement le risque potentiel pour le fœtus.

Les nouveaux-nés exposés aux antipsychotiques (dont aripiprazole) pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque de réactions indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et de durée après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, trouble de l'alimentation. En conséquence, les nouveaux-nés doivent être étroitement surveillés.

L'aripiprazole est excrété dans le lait maternel. L'allaitement doit donc être déconseillé aux patientes en cours de traitement par l'aripiprazole.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Comme avec d'autres antipsychotiques, les patients doivent être mis en garde quant à l'utilisation de machines, y compris la conduite de véhicules à moteur, et ce, jusqu'au moment où il apparaît raisonnablement certain que l'aripiprazole n'entraîne pas ce type d'effet indésirable. Certains patients pédiatriques atteints de troubles bipolaires de type I présentent une incidence plus élevée de somnolence et de fatigue (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Adultes :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant les études cliniques contrôlées *versus* placebo sont akathisie et nausées, chacun apparaissant chez plus de 3% des patients traités avec l'aripiprazole par voie orale.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés plus fréquemment ($\geq 1/100$) que sous placebo, ou ont été identifiés comme des effets indésirables pouvant être cliniquement significatifs (*):

Les fréquences ci-dessous sont définies en utilisant la convention suivante : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$).

<p>Affections psychiatriques <i>Fréquent: agitation, insomnie, anxiété</i> <i>Peu fréquent: dépression*</i></p>
<p>Affections du système nerveux <i>Fréquent: troubles extrapyramidaux, akathisie, tremblement, étourdissement, somnolence, sédation, céphalée</i></p>
<p>Affections oculaires <i>Fréquent: trouble de la vision</i></p>
<p>Affections cardiaques <i>Peu fréquent: tachycardie*</i></p>
<p>Affections vasculaires <i>Peu fréquent: hypotension orthostatique*</i></p>
<p>Affections gastro-intestinales <i>Fréquent: dyspepsie, vomissements, nausées, constipation, hypersécrétion salivaire</i></p>
<p>Troubles généraux et anomalies au site d'administration <i>Fréquent: fatigue</i></p>

Symptômes extrapyramidaux: *Schizophrénie* : dans une étude clinique contrôlée long-terme de 52 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux, comprenant parkinsonisme, akathisie, dystonie et dyskinésie, a été globalement plus faible chez les patients traités par l'aripiprazole (25,8%) comparativement aux patients traités par l'halopéridol (57,3%). Dans une étude clinique long terme de 26 semaines contrôlée *versus* placebo, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 19% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 13,1% chez les patients traités par le placebo. Dans une autre étude clinique contrôlée long terme de 26 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 14,8% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 15,1% chez les patients traités par l'olanzapine. *Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I* – dans une étude clinique contrôlée à 12 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 23,5% chez les patients traités par aripiprazole et de 53,3% chez les patients traités par halopéridol. Dans une autre étude clinique à 12 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 26,6% chez les patients traités par aripiprazole et 17,6% chez les patients traités par lithium. Dans l'étude clinique contrôlée *versus* placebo long terme à 26 semaines de phase de maintenance, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 18,2% chez les patients traités par aripiprazole et de 15,7% chez les patients traités par le placebo.

Dans les études cliniques contrôlées *versus* placebo, l'incidence d'akathisie chez les patients bipolaires était de 12,1% avec aripiprazole et de 3,2% avec placebo. Chez les patients schizophrènes, l'incidence d'akathisie était de 6,2% avec aripiprazole et de 3,0% avec placebo.

Dystonie : *Effet de classe* : des symptômes de dystonie, contractions anormales prolongées d'un groupe musculaire ont été rapportés chez des patients prédisposés durant les premiers jours de traitement. Les symptômes dystoniques incluent : spasme des muscles de la nuque, progressant parfois vers une oppression de la gorge, une difficulté à avaler, une difficulté à respirer et/ou une protrusion de la langue. Alors que ces symptômes peuvent survenir à faibles doses, ils ont été rapportés plus fréquemment et avec une plus grande sévérité avec des antipsychotiques de première génération de forte puissance et à plus fortes doses. Un risque élevé de dystonie aiguë a été observé dans des groupes d'hommes et de jeunes.

Parmi les patients ayant présenté des variations des paramètres biologiques standards et lipidiques pouvant être cliniquement significatives (voir rubrique 5.1), il n'a pas été observé de différence importante de leur état clinique entre le groupe aripiprazole et le groupe placebo. Des élévations des CPK (créatine-phosphokinase), généralement transitoires et asymptomatiques, ont été observées chez 3,5% des patients traités par l'aripiprazole et chez 2,0% des patients traités par le placebo.

Autres données:

Des effets indésirables connus pour être associés aux traitements antipsychotiques ont également été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole (syndrome malin des neuroleptiques, dyskinésies tardives, convulsions, effets indésirables cérébrovasculaires et augmentation de la mortalité chez les patients âgés souffrant de démence, hyperglycémie et diabète) (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique:

Schizophrénie chez les adolescents âgés de 15 ans et plus :

Dans un essai clinique à court terme contre placebo mené chez 302 adolescents schizophrènes (âgés de 13 à 17 ans), la fréquence et la nature des effets indésirables étaient similaires à celles des adultes, à l'exception des réactions suivantes qui ont été rapportées plus fréquemment chez les adolescents sous aripiprazole que chez les adultes sous aripiprazole (et plus fréquemment que sous placebo): somnolence/sédation et trouble extrapyramidal ont été très fréquents ($\geq 1/10$), sécheresse de la bouche, augmentation de l'appétit et hypotension orthostatique ont été fréquemment rapportés ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Le profil de tolérance lors d'un essai d'extension, en ouvert, sur 26 semaines était similaire à celui observé lors de l'essai à court terme contre placebo.

L'analyse poolée d'une population d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, exposée au produit sur des périodes allant jusqu'à 2 ans, révèle une incidence de prolactine plasmatique basse chez les filles (< 3 ng/ml) et les garçons (< 2 ng/ml) de 29,5% et 48,3%, respectivement.

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans et plus :

La fréquence et la nature des effets indésirables chez les adolescents atteints de troubles bipolaires de type I étaient similaires à celles observées chez les adultes, à l'exception des réactions suivantes : très fréquemment ($\geq 1/10$) somnolence (23,0%), troubles extrapyramidaux (18,4%), akathisie (16,0%) et fatigue (11,8%) ; fréquemment ($\geq 1/100$, $< 1/10$) douleur abdominale supérieure, augmentation de la fréquence cardiaque, prise de poids, augmentation de l'appétit, contractions musculaires et dyskinésie.

Les effets indésirables suivants avaient une relation effet-dose possible : troubles extrapyramidaux (l'incidence était de 9,1% à une posologie de 10 mg, 28,8% à une posologie de 30 mg et 1,7% pour le placebo) ; et akathisie (l'incidence était de 12,1% à une posologie de 10 mg, 20,3% à une posologie de 30 mg et 1,7% pour le placebo).

Les variations moyennes de poids chez l'adolescent présentant des troubles bipolaires de type I après 12 et 30 semaines de traitement étaient respectivement de 2,4 kg et 5,8 kg avec l'aripiprazole et de 0,2 kg et 2,3 kg avec le placebo.

Dans la population pédiatrique, une somnolence et une fatigue ont été observés plus fréquemment chez les patients atteints de troubles bipolaires par rapport à ceux atteints de schizophrénie.

Dans la population pédiatrique atteinte de troubles bipolaires (patients âgés de 10 à 17 ans), exposée au produit sur des périodes allant jusqu'à 30 semaines, l'incidence des taux plasmatiques bas de prolactine était de 28,0% chez les filles (< 3 ng/ml) et de 53,3% chez les garçons (< 2 ng/ml).

Effets indésirables rapportés après la commercialisation:

Les effets indésirables suivants ont été rapportés, après la commercialisation. La fréquence de ces effets est considérée inconnue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique: leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie

Affections du système immunitaire: réactions allergiques (par exemple réaction anaphylactique, œdème de Quincke comprenant gonflement de la langue, œdème de la langue, œdème de la face, prurit ou urticaire)

Affections endocrines: hyperglycémie, diabète mellitus, diabète acidocétosique,

	coma diabétique hyperosmolaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition:	prise de poids, perte de poids, anorexie, hyponatrémie
Affections psychiatriques:	agitation, nervosité, jeu pathologique ; tentative de suicide, idées suicidaires, suicide accompli (voir. rubrique 4.4.)
Affections du système nerveux:	troubles de l'élocution, syndrome malin des neuroleptiques (SMN), grand mal épileptique, syndrome sérotoninergique
Affections cardiaques:	allongement du QT, arythmie ventriculaire, mort subite inexplicée, arrêt cardiaque, torsades de pointes, bradycardie
Affections vasculaires:	syncope, hypertension, évènement thromboembolique (incluant embolie pulmonaire et thrombose veineuse
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinal:	spasmes oropharyngé, spasme laryngé, pneumonie de déglutition
Affections gastro-intestinales:	pancréatite, dysphagie, gêne au niveau de l'abdomen, gêne au niveau de l'estomac, diarrhée
Affections hépatobiliaires:	insuffisance hépatique, ictère, hépatite, augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation de la gamma glutamyl transférase (GGT), augmentation des phosphatases alcalines
Affections de la peau et du tissu sous-cutané:	rash, réaction de photosensibilité, alopecie, hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques:	rhabdomyolyse, myalgie, raideur
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales:	syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir section 4.6)
Affections du rein et des voies urinaires:	incontinence urinaire, rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein:	priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration:	trouble de la régulation de la température (par exemple hypothermie, fièvre), douleur thoracique, œdème périphérique
Investigations:	augmentation de la Créatinine Phosphokinase, augmentation de la glycémie, variation de la glycémie, augmentation de l'hémoglobine glycosylée

4.9 Surdosage

Dans les études cliniques et après la commercialisation, les surdosages aigus, accidentels ou intentionnels, avec l'aripiprazole seul à des doses allant jusqu'à 1260 mg ont été rapportés chez les patients adultes, sans issue fatale. Les signes et symptômes potentiellement importants qui ont été

observés comprenaient une léthargie, une augmentation de la pression artérielle, une somnolence, une tachycardie, des nausées et vomissements et la diarrhée. De plus, des cas de surdosage accidentels avec l'aripiprazole seul (à des doses allant jusqu'à 195 mg) ont été rapportés chez des enfants, sans issue fatale. Les signes et symptômes cliniques potentiellement graves qui ont été rapportés comprenaient la somnolence, une perte de connaissance transitoire et des symptômes extrapyramidaux.

La prise en charge du surdosage est essentiellement symptomatique, par le maintien de la fonction respiratoire, d'une oxygénation et d'une ventilation, et par la prise en charge des symptômes. La possibilité d'une intoxication polymédicamenteuse doit être envisagée. Par conséquent, une surveillance cardiovasculaire doit être instaurée immédiatement et doit comprendre un enregistrement de l'électrocardiogramme en continu pour déceler d'éventuelles arythmies. Après tout surdosage confirmé ou suspecté avec l'aripiprazole, une surveillance médicale étroite et cardiovasculaire doivent être poursuivies jusqu'à la guérison du patient.

L'administration de 50 g de charbon activé, une heure après l'administration d'aripiprazole, a diminué la C_{max} de l'aripiprazole d'environ 41% et l'ASC d'environ 51%, ce qui suggère que le charbon peut être efficace pour le traitement du surdosage.

Bien qu'il n'y ait pas d'information concernant l'intérêt de l'hémodialyse dans le traitement d'un surdosage avec l'aripiprazole, il est peu probable que l'hémodialyse soit utile pour la prise en charge du surdosage puisque l'aripiprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: autres antipsychotiques, code ATC: N05AX12

L'efficacité de l'aripiprazole dans la schizophrénie et dans les troubles bipolaires de type I pourrait être due à l'association de son activité agoniste partiel sur le récepteur dopaminergique D2 et sérotoninergique 5-HT1a et de son activité antagoniste sur le récepteur sérotoninergique 5-HT2a. L'aripiprazole a montré des propriétés antagonistes dans des modèles animaux d'hyperactivité dopaminergique et des propriétés agonistes dans des modèles animaux d'hypoactivité dopaminergique. L'aripiprazole a montré une grande affinité *in vitro* pour les récepteurs dopaminergiques D2 et D3, sérotoninergiques 5-HT1a et 5-HT2a, et une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D4, sérotoninergiques 5-HT2c et 5-HT7, α_1 -adrénergiques et histaminiques H1. L'aripiprazole a également montré une affinité modérée pour le site de recapture de la sérotonine et pas d'affinité notable pour les récepteurs muscariniques. Une interaction avec des récepteurs autres que les sous-types dopaminergiques et sérotoninergiques peut expliquer certains autres effets cliniques de l'aripiprazole. Dans une étude de tomographie par émission de positron chez le volontaire sain, utilisant des doses allant de 0,5 à 30 mg administrées en une prise quotidienne pendant deux semaines, l'aripiprazole a entraîné une réduction dose-dépendante de la liaison du ^{11}C -raclopride (un ligand du récepteur D2/D3) au niveau du noyau caudé et du putamen.

Informations complémentaires sur les études cliniques chez l'adulte :

Schizophrénie:

Dans trois études court terme (4 à 6 semaines) contrôlées *versus* placebo portant sur 1.228 patients adultes schizophrènes présentant des symptômes positifs ou négatifs, l'aripiprazole a montré une amélioration significativement plus importante des symptômes psychotiques comparativement au placebo.

Chez les patients adultes ayant initialement répondu au traitement, ABILIFY a démontré son efficacité à maintenir cette amélioration clinique au long cours. Dans une étude contrôlée *versus* halopéridol, le pourcentage de patients répondeurs avec maintien de la réponse au traitement à 52 semaines était

similaire dans les deux groupes (aripiprazole 77% et halopéridol 73%). Le pourcentage total de patients ayant terminés l'étude était significativement plus élevé chez les patients sous aripiprazole (43%) que chez les patients sous halopéridol (30%). Les scores des échelles utilisées comme critères secondaires, comprenant l'échelle PANSS et l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS), ont montré une amélioration sous aripiprazole significativement plus importante que sous halopéridol.

Dans une étude contrôlée *versus* placebo de 26 semaines chez des patients adultes schizophrènes stabilisés, la réduction du taux de rechute a été significativement plus importante dans le groupe aripiprazole (34%) par rapport au groupe placebo (57%).

Prise de poids :

Dans les études cliniques, l'aripiprazole n'a pas provoqué de prise de poids cliniquement significative. Dans une étude internationale de 26 semaines en double aveugle et contrôlée *versus* olanzapine, ayant porté sur 314 patients adultes schizophrènes et dont le critère principal était la prise de poids, les patients ayant eu une prise de poids d'au moins 7% (c'est à dire une prise de poids d'au moins 5,6 kg pour un poids moyen à l'inclusion d'environ 80,5 kg) étaient significativement moins nombreux sous aripiprazole (N= 18, ou 13% des patients évaluables), comparativement à l'olanzapine (N= 45, ou 33% des patients évaluables).

Paramètres lipidiques :

Dans une analyse poolée des études cliniques contrôlées *versus* placebo chez l'adulte sur les paramètres lipidiques, il n'a pas été démontré que l'aripiprazole entraînait des modifications cliniquement significatives du taux de cholestérol total, de triglycérides, d'HDL et de LDL.

- Cholestérol total : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 5,18 mmol/l) à un niveau élevé (\geq 6,22 mmol/l) était de 2,5% pour l'aripiprazole et de 2,8% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,15 mmol/l (IC 95% : -0,182 ; -0,115) pour l'aripiprazole et de -0,11 mmol/l (IC 95% : -0,148 ; -0,066) pour le placebo.

- Triglycérides à jeun : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 1,69 mmol/l) à un niveau élevé (\geq 2,26 mmol/l) était de 7,4% pour aripiprazole et de 7,0% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,11 mmol/l (IC 95% : -0,182 ; -0,046) pour l'aripiprazole et de -0,07 mmol/l (IC 95% : -0,148 ; 0,007) pour le placebo.

- HDL : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (\geq 1,04 mmol/l) à un niveau bas (<1,04 mmol/l) était de 11,4% pour l'aripiprazole et de 12,5% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,03 mmol/l (IC 95% : -0,046 ; -0,017) pour l'aripiprazole et de -0,04 mmol/l (IC 95% : -0,056 ; -0,022) pour le placebo.

- LDL à jeun : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 2,59 mmol/l) à un niveau élevé (\geq 4,14 mmol/l) était de 0,6% pour l'aripiprazole et de 0,7% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,09 mmol/l (IC 95% : -0,139 ; -0,047) pour l'aripiprazole et de -0,06 mmol/l (IC 95% : -0,116 ; -0,012) pour le placebo.

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I:

Dans deux études cliniques de 3 semaines à doses flexibles en monothérapie, contrôlées *versus* placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, l'aripiprazole a montré une efficacité supérieure au placebo dans la réduction des symptômes maniaques sur 3 semaines. Ces études cliniques incluaient des patients avec ou sans caractéristiques psychotiques et avec ou sans cycle rapide.

Dans une étude clinique de 3 semaines à dose fixe en monothérapie, contrôlée *versus* placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, l'aripiprazole n'a pas réussi à démontrer une efficacité supérieure au placebo.

Dans deux études cliniques de 12 semaines en monothérapie contrôlées *versus* placebo et *versus* substance active chez des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I avec ou sans caractéristiques psychotiques, l'aripiprazole a montré une efficacité supérieure au placebo à la 3^{ème} semaine et un maintien de l'efficacité comparable au lithium ou à l'halopéridol à la 12^{ème} semaine. L'aripiprazole a également montré une proportion comparable de patients en rémission symptomatique de la manie par rapport au lithium ou à l'halopéridol à la 12^{ème} semaine.

Dans une étude clinique de 6 semaines contrôlée *versus* placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, avec ou sans caractéristiques psychotiques qui étaient partiellement non répondeurs au lithium ou au valproate en monothérapie pendant 2 semaines à des taux sériques thérapeutiques, l'association d'aripiprazole a eu pour effet une efficacité supérieure au lithium ou au valproate en monothérapie sur la réduction des symptômes maniaques.

Dans une étude clinique de 26 semaines contrôlée *versus* placebo, suivie d'une phase d'extension de 74 semaines, chez des patients maniaques arrivés au stade de rémission sous aripiprazole pendant une phase de stabilisation, avant la randomisation, aripiprazole a montré une supériorité par rapport au placebo dans la prévention des récurrences bipolaires, principalement en prévenant les récurrences d'épisodes maniaques mais n'a pas réussi à montrer une supériorité sur le placebo dans la prévention des récurrences des épisodes dépressifs.

Lors d'un essai contrôlé *versus* placebo, sur 52 semaines, mené chez des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I ayant atteint une rémission prolongée (scores totaux Y-MRS and MADRS ≤ 12) sous aripiprazole (10 mg/jour à 30 mg/jour) en association au lithium ou au valproate pendant 12 semaines consécutives, l'association à l'aripiprazole a démontré une supériorité sur le placebo avec une diminution de risque de 46% (*hazard ratio* de 0,54) dans la prévention des récurrences bipolaires et une diminution de risque de 65% (*hazard ratio* de 0,35) dans la prévention des récurrences d'épisodes maniaques comparé au placebo en association. L'aripiprazole en association a démontré une supériorité sur le placebo sur le score CGI-BP de sévérité de la maladie (manie), critère d'évaluation secondaire.

Dans cet essai, les investigateurs ont assigné aux patients, en ouvert, soit du lithium soit du valproate en monothérapie, afin de déterminer une non-réponse partielle. Les patients étaient stabilisés pendant au moins 12 semaines consécutives avec l'association aripiprazole et le même thymorégulateur. Les patients stabilisés ont ensuite été randomisés afin de continuer le même thymorégulateur avec l'aripiprazole ou le placebo en double-aveugle. Quatre sous-groupes de thymorégulateurs ont été évalués pendant la phase randomisée : aripiprazole + lithium; aripiprazole + valproate; placebo + lithium; placebo + valproate.

Les taux Kaplan-Meier pour la récurrence de tout épisode d'humeur dans le bras des traitements en association étaient de 16% pour aripiprazole + lithium et de 18% pour aripiprazole + valproate comparés à 45% pour placebo + lithium et de 19% pour placebo + valproate.

Population pédiatrique:

Schizophrénie chez l'adolescent :

Dans un essai de 6 semaines contre placebo mené chez 302 patients adolescents schizophrènes (âgés de 13 à 17 ans), présentant des symptômes positifs ou négatifs, l'aripiprazole a été associé à une amélioration statistiquement significative des symptômes psychotiques supérieure au placebo.

Dans une sous-analyse de patients adolescents âgés de 15 à 17 ans, représentant 74% de la population totale incluse, le maintien de l'effet a été observé sur l'essai d'extension de 26 semaines en ouvert.

Episodes maniaques dans troubles bipolaires de type I chez l'enfant et l'adolescent :

L'aripiprazole a été étudié lors d'un essai de 30 semaines contrôlé *versus* placebo conduit chez 296 enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans), atteints de troubles bipolaires de type I avec des épisodes maniaques ou mixtes accompagnés ou non de caractéristiques psychotiques selon les critères du DSM-IV, et présentant un score YMRS initial ≥ 20 . Parmi les patients inclus dans l'analyse principale d'efficacité, 139 patients présentaient un diagnostic de TDAH associé.

L'aripiprazole a montré une supériorité dans l'évolution du score total YMRS aux 4^{ème} et 12^{ème} semaines par rapport au placebo. Dans une analyse post-hoc, l'amélioration par rapport au placebo a été plus marquée chez les patients présentant une comorbidité de TDAH comparé au groupe sans TDAH, alors qu'il n'y avait pas de différence avec le placebo. L'effet sur la prévention des récurrences n'a pas été établi.

Tableau 1 : Amélioration moyenne du score YMRS initial par pathologie psychiatrique associée

Avec pathologie psychiatrique associée	Semaine 4	Semaine 12	TDAH	Semaine 4	Semaine 12
Abilify 10 mg (n=48)	14,9	15,1	Abilify 10 mg (n=44)	15,2	15,6
Abilify 30 mg (n=51)	16,7	16,9	Abilify 30 mg (n=48)	15,9	16,7
Placebo (n=52) ^a	7,0	8,2	Placebo (n=47) ^b	6,3	7,0
Sans pathologie psychiatrique associée	Semaine 4	Semaine 12	Sans TDAH	Semaine 4	Semaine 12
Abilify 10 mg (n=27)	12,8	15,9	Abilify 10 mg (n=37)	12,7	15,7
Abilify 30 mg (n=25)	15,3	14,7	Abilify 30 mg (n=30)	14,6	13,4
Placebo (n=18)	9,4	9,7	Placebo (n=25)	9,9	10,0

^an=51 à la 4^{ème} semaine

^bn=46 à la 4^{ème} semaine

Les événements indésirables les plus fréquents survenus au cours du traitement chez les patients recevant 30 mg d'aripiprazole étaient les troubles extrapyramidaux (28,3%), la somnolence (27,3%), les céphalées (23,2%) et les nausées (14,1%). La prise moyenne de poids dans un intervalle de traitement de 30 semaines était de 2,9 kg comparé à 0,98 kg chez les patients traités par le placebo.

Irritabilité associée à un trouble autistique chez les patients pédiatriques (voir rubrique 4.2): l'aripiprazole a été étudié chez des patients âgés de 6 à 17 ans à travers 2 études de 8 semaines, contrôlées *versus* placebo [l'une à dose flexible (2-15 mg/jour) et l'autre à dose fixe (5, 10 ou 15 mg/jour)] et une étude en ouvert de 52 semaines. La dose initiale était de 2 mg/jour, augmentée à 5 mg/jour au bout d'une semaine, puis augmentée par paliers hebdomadaires de 5 mg/jour jusqu'à atteindre la dose requise. Plus de 75% des patients avaient un âge inférieur à 13 ans. L'aripiprazole a démontré une supériorité statistiquement significative comparativement au placebo sur la sous-échelle "irritabilité" de l'échelle Aberrant Behaviour Checklist. Néanmoins, la pertinence clinique de ces résultats n'a pas été établie. Le profil de tolérance incluait l'évaluation de la prise de poids et des modifications des taux de prolactine. La durée de l'étude de tolérance à long terme était limitée à 52 semaines. Dans les études poolées, l'incidence des taux plasmatiques bas de prolactine chez les filles (<3 ng/ml) et les garçons (<2 ng/ml), dans le groupe des patients traités par aripiprazole, était respectivement de 27/46 (58,7%) et 258/298 (86,6%). Dans les études contrôlées *versus* placebo, la prise moyenne de poids était de 0,4 kg pour le bras placebo et de 1,6 kg pour le bras aripiprazole.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ABILIFY dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires affectifs (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption:

L'aripiprazole est bien absorbé avec un pic plasmatique atteint dans les 3–5 heures après administration. L'aripiprazole subit un métabolisme pré-systémique minime. La biodisponibilité orale absolue du comprimé est de 87%. Un repas riche en graisses n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Distribution:

L'aripiprazole est largement distribué dans l'organisme avec un volume apparent de distribution de 4,9 l/kg indiquant une distribution extravasculaire importante. Aux concentrations thérapeutiques, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole sont liés à plus de 99% aux protéines plasmatiques, et principalement à l'albumine.

Métabolisme:

L'aripiprazole est largement métabolisé par le foie, principalement par trois voies de biotransformation: la déhydrogénation, l'hydroxylation et la N-déalkylation. D'après les études *in vitro*, les enzymes CYP3A4 et CYP2D6 sont responsables de la déhydrogénation et de l'hydroxylation de l'aripiprazole, la N-déalkylation étant catalysée par le CYP3A4. L'aripiprazole est la principale entité présente dans la circulation systémique. A l'état d'équilibre, le métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, représente environ 40% de l'ASC de l'aripiprazole dans le plasma.

Élimination:

La demi-vie moyenne d'élimination de l'aripiprazole est d'environ 75 heures chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6 et d'environ 146 heures chez les métaboliseurs lents du CYP2D6.

La clairance corporelle totale de l'aripiprazole est de 0,7 ml/min/kg, et est principalement hépatique.

Après administration orale unique de ¹⁴C-aripiprazole, environ 27% de la radioactivité administrée a été retrouvée dans les urines et environ 60% dans les selles. Moins de 1% d'aripiprazole inchangé a été éliminé dans les urines et approximativement 18% a été retrouvé inchangé dans les selles.

Solution buvable:

L'aripiprazole est bien absorbé lorsqu'il est administré en solution par voie orale. A doses équivalentes, le pic plasmatique de l'aripiprazole (C_{max}) de la solution était un peu plus élevé par rapport aux comprimés, mais l'aire sous la courbe (ASC) était équivalente. Dans une étude de biodisponibilité relative comparant la pharmacocinétique de 30 mg d'aripiprazole en solution buvable à 30 mg d'aripiprazole en comprimé chez des volontaires sains, le rapport des moyennes géométriques de la C_{max} entre la solution et le comprimé était de 122% (N = 30). La pharmacocinétique de l'aripiprazole en dose unique était linéaire et proportionnelle à la dose.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole chez les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans était similaire à celle des adultes après correction des différences de poids corporels.

Patients âgés:

La pharmacocinétique de l'aripiprazole n'est pas différente chez les sujets âgés sains et les sujets adultes plus jeunes. De même, aucun effet détectable lié à l'âge n'a été trouvé lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients schizophrènes.

Sexe:

La pharmacocinétique de l'aripiprazole n'est pas différente chez les sujets sains de sexe masculin et ceux de sexe féminin. De même, aucun effet détectable lié au sexe n'a été trouvé lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients schizophrènes.

Fumeurs et origine ethnique:

L'analyse de population n'a pas révélé de différence cliniquement significative liée à l'origine ethnique ou d'effet lié au tabac sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Insuffisants rénaux:

Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole sont similaires chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les sujets sains jeunes.

Insuffisants hépatiques:

Une étude en dose unique chez des sujets présentant une cirrhose hépatique de différents degrés (Child-Pugh Classes A, B, et C) n'a pas montré d'effet significatif de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole. Toutefois, cette étude a inclus seulement 3 patients avec une cirrhose du foie de Classe C, ce qui est insuffisant pour conclure sur leur capacité métabolique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et de toxicité pour les fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des effets toxicologiquement significatifs ont été observés seulement à des doses ou à des expositions largement supérieures à la dose ou à l'exposition maximale chez l'homme, montrant que ces effets étaient limités ou non significatifs en pratique clinique. Ces effets comprenaient une toxicité corticosurrénalienne dose-dépendante (accumulation de pigments de lipofuscine et/ou perte de cellules parenchymateuses) chez le rat après 104 semaines pour des doses allant de 20 à 60 mg/kg/jour (3 à 10 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme) et une augmentation des carcinomes corticosurrénaux et des complexes adénomes/carcinomes corticosurrénaux chez la rate pour une dose à 60 mg/kg/jour (10 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme). La plus haute exposition non oncogène chez la rate a été 7 fois l'exposition chez l'homme à la dose recommandée.

De plus, il a été observé une lithiase du cholédoque suite à la précipitation des dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile du singe après administration orale répétée de doses allant de 25 à 125 mg/kg/jour (1 à 3 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme ou 16 à 81 fois la dose maximale recommandée chez l'homme exprimée en mg/m²). Toutefois, les concentrations des dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile humaine à la dose la plus forte proposée, 30 mg par jour, étaient inférieures ou égales à 6% des concentrations biliaires retrouvées chez les singes inclus dans l'étude de 39 semaines et étaient bien en deçà (6%) de leurs limites de solubilité *in vitro*.

Dans des études à dose répétée menées chez le rat et le chien juvéniles, le profil toxicologique de l'aripiprazole était comparable à celui observé chez l'animal adulte et aucune neurotoxicité ou aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé.

L'aripiprazole a été considéré non génotoxique sur la base des résultats d'une batterie d'études standards de génotoxicité. L'aripiprazole n'a pas altéré la fertilité dans les études de toxicité de la reproduction. Une toxicité sur le développement, comprenant un retard dose-dépendant de l'ossification fœtale et d'éventuels effets tératogènes, a été observée chez les rats pour des doses correspondant à une exposition infra-thérapeutique (basée sur l'ASC) et chez les lapins pour des doses correspondant à une exposition égale à 3 et 11 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose

maximale recommandée chez l'homme. Une toxicité maternelle a été observée à des doses similaires à celles responsables de la toxicité sur le développement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Edétate de sodium
Fructose
Glycérine
Acide lactique
Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)
Propylène glycol
Parahydroxybenzoate de propyle (E216)
Hydroxyde de sodium
Glucose
Eau purifiée

Arôme orange naturel avec d'autres arômes naturels.

6.2 Incompatibilités

La solution buvable ne doit pas être diluée dans d'autres liquides ou mélangée avec des aliments avant son administration.

6.3 Durée de conservation

3 ans
Après première ouverture: 6 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

ABILIFY 1 mg/ml solution buvable se présente en flacon de 50, 150 ou 480 ml en polyéthylène téréphtalate fermé par un bouchon à fermeture de sécurité enfant en polypropylène.
Chaque boîte contient un flacon et contient à la fois un système doseur gradué en polypropylène et un bouchon doseur gradué en polypropylène à faible densité en polyéthylène.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House, Highbridge Estate, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1LX - Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/04/276/033-035

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 4 juin 2004

Date du dernier renouvellement: 4 juin 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament: <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ABILIFY 7,5 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 7,5 mg d'aripiprazole.

Chaque flacon contient 9,75 mg d'aripiprazole.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Solution aqueuse claire et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ABILIFY solution injectable est indiqué pour contrôler rapidement l'agitation et les troubles du comportement chez les patients schizophrènes ou chez les patients présentant un épisode maniaque dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté. Le traitement par aripiprazole solution injectable doit être arrêté et remplacé par l'aripiprazole par voie orale dès que l'état clinique du patient le permet.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose initiale recommandée d'aripiprazole solution injectable est de 9,75 mg (1,3 ml), administrée en une seule injection intramusculaire. La fourchette de dose efficace d'aripiprazole solution injectable est de 5,25 à 15 mg en une seule injection. Une dose plus faible de 5,25 mg (0,7 ml) peut être administrée en fonction de l'état clinique du patient et des médicaments déjà administrés en traitement d'entretien ou en traitement aigu (voir rubrique 4.5). Une seconde injection peut être administrée 2 heures après la première en fonction de l'état clinique du patient. Il ne faut pas administrer plus de trois injections d'aripiprazole par 24 heures.

La dose quotidienne maximale d'aripiprazole est de 30 mg (incluant toutes les formes galéniques d'aripiprazole).

Pour plus d'informations sur la poursuite du traitement par l'aripiprazole par voie orale, se reporter au résumé des caractéristiques d'ABILIFY comprimés, d'ABILIFY comprimés orodispersibles ou d'ABILIFY solution buvable.

Population pédiatrique: il n'y a pas d'expérience chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Insuffisants hépatiques: aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, les données disponibles sont insuffisantes pour établir des recommandations. L'administration doit se faire avec prudence chez ces patients. Cependant, la dose quotidienne maximale de 30 mg peut être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisants rénaux: aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

Patients âgés: l'efficacité d'ABILIFY solution injectable chez les patients âgés de 65 ans et plus n'a pas été établie. En raison d'une sensibilité plus grande de cette population, une dose initiale plus faible doit être envisagée lorsque des raisons cliniques le justifient (voir rubrique 4.4).

Sexe: aucune adaptation posologique n'est requise chez la femme par rapport à l'homme (voir rubrique 5.2).

Fumeurs: aucune adaptation posologique n'est requise chez les fumeurs compte-tenu du métabolisme d'ABILIFY (voir rubrique 4.5).

Ajustements posologiques liés aux interactions:

Lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou du CYP2D6 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être réduite. Lorsque l'inhibiteur du CYP3A4 ou CYP2D6 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être augmentée (voir rubrique 4.5).

Lors de l'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être augmentée. Lorsque l'inducteur du CYP3A4 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être ramenée à la posologie recommandée (voir rubrique 4.5).

Mode d'administration

ABILIFY solution injectable est utilisé par voie intramusculaire.

Pour augmenter l'absorption et réduire la variabilité, il est recommandé de pratiquer l'injection dans le muscle deltoïde ou de faire une injection intramusculaire profonde dans le grand fessier, en évitant les régions adipeuses.

ABILIFY solution injectable ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée. ABILIFY solution injectable est prêt à l'emploi et est destiné seulement à une utilisation de courte durée (voir rubrique 5.1).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'efficacité de l'aripiprazole solution injectable n'a pas été établie chez les patients agités ou présentant des troubles du comportement associés à des états autres que la schizophrénie et les épisodes maniaques des troubles bipolaires de type I.

Une administration simultanée d'antipsychotiques injectables et d'une benzodiazépine parentérale peut être associée à une sédation excessive et une dépression cardiorespiratoire. Si un traitement par une benzodiazépine parentérale s'avère nécessaire en plus de l'aripiprazole solution injectable, les patients devront être étroitement surveillés afin de dépister une sédation excessive et une hypotension orthostatique (voir rubrique 4.5).

Les patients recevant de l'aripiprazole solution injectable doivent faire l'objet d'une surveillance vis-à-vis de l'apparition d'une hypotension orthostatique. La pression artérielle, le pouls, la fréquence respiratoire et le niveau de conscience doivent être surveillés régulièrement.

La tolérance et l'efficacité de l'aripiprazole solution injectable n'ont pas été étudiées chez les patients alcoolodépendants ou pharmacodépendants (que ce soient des médicaments prescrits ou illicites).

Lors d'un traitement antipsychotique, l'amélioration de l'état clinique du patient peut nécessiter plusieurs jours, voire plusieurs semaines. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant toute cette période.

La survenue d'un comportement suicidaire est inhérente aux psychoses et aux troubles de l'humeur et dans certains cas a été rapportée rapidement après l'initiation ou le changement du traitement antipsychotique, y compris avec un traitement par aripiprazole (voir rubrique 4.8). Une surveillance rapprochée des patients à haut risque doit accompagner le traitement antipsychotique. Les résultats d'une étude épidémiologique ont suggéré qu'il n'y avait pas d'augmentation de risque de comportements suicidaires avec l'aripiprazole par rapport aux autres antipsychotiques chez les patients présentant une schizophrénie ou un trouble bipolaire.

Troubles cardiovasculaires: l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients avec une pathologie cardiovasculaire connue (antécédent d'infarctus du myocarde ou de maladie cardiaque ischémique, insuffisance cardiaque, ou troubles de la conduction), une maladie cérébrovasculaire, toute pathologie pouvant favoriser une hypotension (déshydratation, hypovolémie, et traitement par des médicaments antihypertenseurs) ou une hypertension artérielle accélérée ou maligne.

Des cas d'événements thromboemboliques (ETE) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Comme les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque d'ETE, tous les facteurs de risque possibles d'ETE doivent être identifiés avant et pendant le traitement par ABILIFY et des mesures préventives doivent être prises.

Troubles de la conduction: dans les études cliniques avec l'aripiprazole, l'incidence de l'allongement du QT était comparable au placebo. Comme avec les autres antipsychotiques, l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients avec des antécédents familiaux d'allongement du QT.

Dyskinésie tardive: dans les études cliniques de durée inférieure ou égale à un an, menées préalablement à la mise sur le marché, les cas rapportés de dyskinésie survenue au cours du traitement par l'aripiprazole ont été peu fréquents. En cas d'apparition de signes et de symptômes de dyskinésie tardive chez un patient traité par ABILIFY, la réduction de la dose voire l'arrêt du traitement doivent être envisagés. Ces symptômes peuvent provisoirement s'aggraver ou même survenir après l'arrêt du traitement.

Autres symptômes extrapyramidaux: dans les études cliniques en pédiatrie avec l'aripiprazole, des symptômes tels qu'une akathisie et qu'un parkinsonisme ont été observés. Si d'autres signes et symptômes extrapyramidaux apparaissent chez un patient traité par ABILIFY, une diminution de la posologie et une surveillance clinique étroite doivent être envisagées.

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN): le SMN est un syndrome potentiellement mortel associé aux traitements antipsychotiques. Dans les études cliniques menées préalablement à la mise sur le marché, de rares cas de SMN ont été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole. Les signes cliniques du SMN sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'altération des facultés mentales et des signes d'instabilité neurovégétative (instabilité du pouls ou de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et troubles du rythme cardiaque). Peuvent s'ajouter des signes tels que élévation des CPK, myoglobinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë. Cependant, une élévation des CPK et une rhabdomyolyse, pas nécessairement liées au SMN, ont également été rapportées. Si un patient présente des signes ou des symptômes évoquant un SMN, ou une hyperthermie inexpliquée non accompagnée d'autres signes de SMN, tous les médicaments antipsychotiques y compris ABILIFY doivent être arrêtés.

Convulsions: dans les études cliniques menées préalablement à la mise sur le marché, des cas peu fréquents de convulsions ont été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole. Par conséquent, l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou présentant une pathologie comportant des convulsions associées.

Patients âgés présentant un état psychotique associé à une démence:

Augmentation de la mortalité: dans trois études cliniques aripiprazole contrôlées versus placebo (n=938; âge moyen: 82,4 ans; intervalle: 56-99 ans), chez des patients âgés présentant un état psychotique associé à une maladie d'Alzheimer, les patients traités par aripiprazole ont eu un risque de mortalité plus élevé comparativement au placebo. L'incidence des décès dans le groupe des patients traités par aripiprazole a été de 3,5% comparé à 1,7% dans le groupe placebo. Bien que les causes de décès étaient variées, la plupart de ces décès semblaient être soit d'origine cardiovasculaire (par exemple insuffisance cardiaque, mort subite) soit d'origine infectieuse (par exemple pneumonie).

Effets indésirables cérébrovasculaires: dans ces mêmes études cliniques, des effets indésirables cérébrovasculaires (par exemple accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire), dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez ces patients (âge moyen: 84 ans; intervalle: 78-88 ans). Dans ces études, les effets indésirables cérébrovasculaires ont été rapportés chez 1,3% des patients traités par aripiprazole comparativement à 0,6% des patients traités par placebo. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Néanmoins, dans l'étude à dose fixe, un effet dose-dépendant significatif a été observé dans la survenue des effets indésirables cérébrovasculaires chez les patients traités par aripiprazole.

ABILIFY n'est pas indiqué dans le traitement des états psychotiques associés à une démence.

Hyperglycémie et diabète: des cas d'hyperglycémie, parfois graves et associés à une acidocétose ou un coma, avec une issue fatale pour certains cas, ont été rapportés chez les patients traités par les médicaments antipsychotiques atypiques, y compris ABILIFY. L'obésité et les antécédents familiaux de diabète sont des facteurs de risque pouvant favoriser les complications. Dans les études cliniques menées avec aripiprazole, il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes aripiprazole et placebo, concernant l'incidence d'effets indésirables liés à une hyperglycémie (dont le diabète), ou concernant des valeurs anormales de la glycémie. Les données nécessaires à une estimation précise du risque de survenue d'effets indésirables liés à une hyperglycémie chez les patients traités par ABILIFY et par tout autre antipsychotique atypique, permettant une comparaison directe, ne sont pas disponibles. Les signes et symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et fatigue) doivent être recherchés chez les patients traités par antipsychotiques atypiques, y compris ABILIFY. Une surveillance régulière est recommandée afin de détecter toute anomalie de la glycémie chez les patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque pouvant favoriser le développement d'un diabète.

Hypersensibilité: comme avec les autres médicaments, des réactions d'hypersensibilité à type de symptômes allergiques peuvent survenir avec l'aripiprazole (voir rubrique 4.8).

Prise de poids: la prise de poids est souvent observée chez les patients schizophrènes et les patients bipolaires ayant des épisodes maniaques en raison de comorbidités, de l'utilisation d'antipsychotiques connus pour entraîner des prises de poids et d'une mauvaise hygiène de vie, pouvant conduire à des complications graves. La prise de poids a été rapportée chez les patients traités par l'aripiprazole après sa commercialisation. Lorsqu'une prise de poids a été observée, il s'agissait généralement de patients qui présentaient des facteurs de risque significatifs tels qu'un antécédent de diabète, un trouble thyroïdien ou un adénome hypophysaire. Dans les études cliniques, l'aripiprazole n'a pas entraîné de prise de poids cliniquement significative chez l'adulte (voir rubrique 5.1). Dans des études cliniques chez des patients adolescents bipolaires au décours d'un épisode maniaque, une prise de poids a été associée à l'utilisation d'aripiprazole après 4 semaines de traitement. La prise de poids doit être surveillée chez les patients adolescents bipolaires lors d'épisodes maniaques. Si la prise de poids est cliniquement significative, une diminution de la posologie doit être envisagée (voir rubrique 4.8).

Dysphagie: des troubles de la motilité œsophagienne et des aspirations ont été associés à l'utilisation de traitements antipsychotiques, y compris ABILIFY. L'aripiprazole et les autres principes actifs antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients à risque de pneumonie de déglutition.

Jeu pathologique : des cas de jeux pathologiques ont été rapportés chez des patients traités par ABILIFY après sa commercialisation, que ces patients aient ou non des antécédents de jeu

pathologiques. Les patients ayant des antécédents de jeux pathologiques peuvent présenter un risque plus élevé et doivent être étroitement surveillés (voir rubrique 4.8).

Patient présentant un TDAH associé : malgré la fréquence élevée des troubles bipolaires de type I associés à un TDAH, les données cliniques de sécurité sont très limitées concernant l'utilisation concomitante d'ABILIFY et de psychostimulants ; ainsi, une extrême prudence doit être exercée lorsque ces médicaments sont co-administrés.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Du fait de son activité antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques, l'aripiprazole peut augmenter l'effet de certains antihypertenseurs.

Compte-tenu des principaux effets de l'aripiprazole sur le système nerveux central, la prudence est recommandée lors de l'association avec l'alcool ou d'autres médicaments à action centrale ayant des effets indésirables qui se surajoutent à ceux de l'aripiprazole, telle que la sédation (voir rubrique 4.8).

La prudence s'impose en cas d'administration concomitante de l'aripiprazole avec des médicaments connus pour entraîner un allongement du QT ou un déséquilibre électrolytique.

Interactions potentielles ayant un effet sur ABILIFY :

L'administration de lorazépam solution injectable de manière concomitante à l'aripiprazole solution injectable n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole solution injectable. Toutefois, dans une étude à dose unique avec l'aripiprazole (15 mg) et le lorazépam (2 mg), administrés de manière concomitante par voie intramusculaire chez des sujets sains, l'intensité de la somnolence observée lors de l'association a été augmentée par rapport à celle observée avec l'aripiprazole seul.

La famotidine, antihistaminique H2 inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique, réduit le taux d'absorption de l'aripiprazole, mais cet effet n'est pas considéré comme cliniquement significatif.

L'aripiprazole est métabolisé par de multiples voies impliquant les enzymes CYP2D6 et CYP3A4 mais pas les enzymes CYP1A. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise chez les fumeurs.

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP2D6 (quinidine) a augmenté l'ASC de l'aripiprazole de 107%, alors que la C_{max} était inchangée. L'ASC et la C_{max} du métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, ont été diminuées respectivement de 32% et 47%. La dose prescrite d'ABILIFY doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'ABILIFY avec la quinidine. D'autres inhibiteurs puissants du CYP2D6, telles que la fluoxétine et la paroxétine, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose s'appliquent.

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP3A4 (le kétoconazole) a augmenté l'ASC et la C_{max} de l'aripiprazole respectivement de 63% et 37%. L'ASC et la C_{max} du déhydro-aripiprazole ont été augmentées respectivement de 77% et 43%. Chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut conduire à des concentrations plasmatiques plus élevées d'aripiprazole, comparativement aux métaboliseurs rapides du CYP2D6. L'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 avec ABILIFY n'est envisagée que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus. La dose prescrite d'ABILIFY doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'ABILIFY avec le kétoconazole. D'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que l'itraconazole et les antiprotéases, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose sont recommandées.

A l'arrêt du traitement de l'inhibiteur du CYP2D6 ou du CYP3A4, la dose d'ABILIFY doit être ramenée à la posologie utilisée avant l'initiation du traitement concomitant.

Lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs faibles du CYP3A4 (par exemple, le diltiazem ou l'escitalopram) ou du CYP2D6 avec ABILIFY, des augmentations modérées des concentrations de l'aripiprazole peuvent être attendues.

Lors de l'administration concomitante de carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC de l'aripiprazole sont diminuées respectivement de 68% et 73%, comparativement à l'aripiprazole (30 mg) administré seul. De la même façon, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC du déhydro-aripiprazole sont diminuées respectivement de 69% et 71% lors de l'administration concomitante avec la carbamazépine, comparativement à l'aripiprazole administré seul.

La dose d'ABILIFY doit être multipliée par deux lorsqu'ABILIFY est co-administré avec la carbamazépine. D'autres inducteurs puissants du CYP3A4, tels que rifampicine, rifabutine, phénytoïne, phénobarbital, primidone, efavirenz, névirapine et le millepertuis, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes augmentations de dose sont recommandées. A l'arrêt du traitement de l'inducteur puissant du CYP3A4, la dose d'ABILIFY doit être ramenée à la posologie recommandée.

Il n'a pas été observé de variation cliniquement significative des concentrations d'aripiprazole lorsque le valproate ou le lithium était administré de manière concomitante à l'aripiprazole.

Syndrome sérotoninergique : des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés chez des patients traités par l'aripiprazole et des signes et des symptômes pouvant être liés à un syndrome sérotoninergique peuvent survenir notamment en cas d'administration concomitante avec des médicaments sérotoninergiques tels que les ISRS/INSRS ou des médicaments connus pour augmenter les concentrations de l'aripiprazole (voir rubrique 4.8).

Effets potentiels d'ABILIFY sur les autres médicaments:

L'administration d'aripiprazole solution injectable de manière concomitante au lorazépam solution injectable n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du lorazépam solution injectable. Toutefois, dans une étude à dose unique avec l'aripiprazole (15 mg) et le lorazépam (2 mg), administrés de manière concomitante par voie intramusculaire chez des sujets sains, l'hypotension orthostatique observée lors de l'association a été augmentée par rapport à celle observée avec le lorazépam seul.

Dans les études cliniques, l'aripiprazole à des doses allant de 10 à 30 mg/jour n'a pas eu d'effet significatif sur le métabolisme des substrats du CYP2D6 (rapport dextrométhorphan/3-méthoxymorphinane), du 2C9 (warfarine), du 2C19 (omeprazole) et du 3A4 (dextrométhorphan). De plus, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole n'ont pas démontré de potentiel d'altération du métabolisme dépendant du CYP1A2 *in vitro*. Par conséquent, il est peu probable que l'aripiprazole soit à l'origine d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives impliquant ces enzymes.

Il n'a pas été observé de variation cliniquement significative des concentrations de valproate, de lithium ou de lamotrigine lorsque l'aripiprazole était administré de manière concomitante au valproate, au lithium ou à la lamotrigine.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Aucune étude contrôlée spécifique n'a été réalisée avec l'aripiprazole chez la femme enceinte. Des anomalies congénitales ont été rapportées ; cependant, une relation de causalité avec l'aripiprazole n'a pas pu être établie. Les études chez l'animal n'ont pas pu exclure une toxicité potentielle sur le développement (voir rubrique 5.3). Les patientes doivent être averties de la nécessité d'informer leur médecin de toute grossesse ou désir de grossesse au cours du traitement par l'aripiprazole. En raison d'informations insuffisantes sur la tolérance chez l'homme et des interrogations suscitées par les études de reproduction chez l'animal, le médicament ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf si le bénéfice attendu justifie clairement le risque potentiel pour le fœtus.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont aripiprazole) pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque de réactions indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et de durée après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, trouble de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

L'aripirazole est excrété dans le lait maternel. L'allaitement doit donc être déconseillé aux patientes en cours de traitement par l'aripirazole.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Comme avec d'autres antipsychotiques, les patients doivent être mis en garde quant à l'utilisation de machines, y compris la conduite de véhicules à moteur, et ce, jusqu'au moment où il apparaît raisonnablement certain que l'aripiprazole n'entraîne pas ce type d'effet indésirable. Certains patients pédiatriques atteints de troubles bipolaires de type I présentent une incidence plus élevée de somnolence et de fatigue (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Adultes :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant les études cliniques contrôlées versus placebo sont nausées, étourdissement et somnolence, chacun apparaissant chez plus de 3% des patients traités avec l'aripiprazole solution injectable.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés plus fréquemment ($\geq 1/100$) que sous placebo ou ont été identifiés comme des effets indésirables pouvant être cliniquement significatifs (*) dans les études cliniques avec l'aripiprazole solution injectable (voir rubrique 5.1):

Les fréquences ci-dessous sont définies en utilisant la convention suivante : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$).

Affections du système nerveux <i>Fréquent:</i> somnolence, étourdissement, céphalée, akathisie
Affections cardiaques <i>Peu fréquent :</i> tachycardie*
Affections vasculaires <i>Peu fréquent:</i> hypotension orthostatique*, augmentation de la pression artérielle diastolique*
Affections gastro-intestinales <i>Fréquent:</i> nausées, vomissements <i>Peu fréquent:</i> bouche sèche*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration <i>Peu fréquent:</i> fatigue*

Les effets indésirables suivants ont été rapportés plus fréquemment ($\geq 1/100$) que sous placebo, ou ont été identifiés comme des effets indésirables pouvant être cliniquement significatifs (*) dans les études cliniques avec l'aripiprazole sous forme orale (voir rubrique 5.1):

Affections psychiatriques <i>Fréquent:</i> agitation, insomnie, anxiété <i>Peu fréquent:</i> dépression*
Affections du système nerveux <i>Fréquent:</i> troubles extrapyramidaux, akathisie, tremblement, étourdissement, somnolence, sédation, céphalée
Affections oculaires <i>Fréquent:</i> trouble de la vision
Affections cardiaques <i>Peu fréquent:</i> tachycardie*

Affections vasculaires <i>Peu fréquent: hypotension orthostatique*</i>
Affections gastro-intestinales <i>Fréquent: dyspepsie, vomissements, nausées, constipation, hypersécrétion salivaire</i>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration <i>Fréquent: fatigue</i>

Symptômes extrapyramidaux: *Schizophrénie* : dans une étude clinique contrôlée long-terme de 52 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux, comprenant parkinsonisme, akathisie, dystonie et dyskinésie, a été globalement plus faible chez les patients traités par l'aripiprazole (25,8%) comparativement aux patients traités par l'halopéridol (57,3%). Dans une étude clinique long terme de 26 semaines contrôlée versus placebo, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 19% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 13,1% chez les patients traités par le placebo. Dans une autre étude clinique contrôlée long terme de 26 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 14,8% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 15,1% chez les patients traités par l'olanzapine. *Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I* – dans une étude clinique contrôlée de 12 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 23,5% chez les patients traités par aripiprazole et de 53,3% chez les patients traités par halopéridol. Dans une autre étude clinique de 12 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 26,6% chez les patients traités par aripiprazole et 17,6% chez les patients traités par lithium. Dans l'étude clinique contrôlée versus placebo long terme de 26 semaines de phase de maintenance, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 18,2% chez les patients traités par aripiprazole et de 15,7% chez les patients traités par le placebo.

Dans les études cliniques contrôlées versus placebo, l'incidence d'akathisie chez les patients bipolaires était de 12,1% avec aripiprazole et de 3,2% avec placebo. Chez les patients schizophrènes, l'incidence d'akathisie était de 6,2% avec aripiprazole et de 3,0% avec placebo.

Dystonie : *Effet de classe* : des symptômes de dystonie, contractions anormales prolongées d'un groupe musculaire ont été rapportés chez des patients prédisposés durant les premiers jours de traitement. Les symptômes dystoniques incluent : spasme des muscles de la nuque, progressant parfois vers une oppression de la gorge, une difficulté à avaler, une difficulté à respirer et/ou une protrusion de la langue. Alors que ces symptômes peuvent survenir à faibles doses, ils ont été rapportés plus fréquemment et avec une plus grande sévérité avec des antipsychotiques de première génération de forte puissance et à plus fortes doses. Un risque élevé de dystonie aiguë a été observé dans des groupes d'hommes et de jeunes.

Parmi les patients ayant présenté des variations des paramètres biologiques standards et lipidiques pouvant être cliniquement significatives (voir rubrique 5.1), il n'a pas été observé de différence importante de leur état clinique entre le groupe aripiprazole et le groupe placebo. Des élévations des CPK (créatine-phosphokinase), généralement transitoires et asymptomatiques, ont été observées chez 3,5% des patients traités par l'aripiprazole et chez 2,0% des patients traités par le placebo.

Autres données:

Des effets indésirables connus pour être associés aux traitements antipsychotiques ont également été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole (syndrome malin des neuroleptiques, dyskinésies tardives, convulsions, effets indésirables cérébrovasculaires et augmentation de la mortalité chez les patients âgés souffrant de démence, hyperglycémie et diabète) (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique:

Schizophrénie chez les adolescents âgés de 15 ans et plus :

Dans un essai clinique à court terme contre placebo mené chez 302 adolescents schizophrènes (âgés de 13 à 17 ans), la fréquence et la nature des effets indésirables étaient similaires à celles des adultes, à l'exception des réactions suivantes qui ont été rapportées plus fréquemment chez les adolescents sous aripiprazole par voie orale que chez les adultes sous aripiprazole par voie orale (et plus fréquemment que sous placebo): somnolence/sédation et trouble extrapyramidal ont été très fréquents ($\geq 1/10$),

sécheresse de la bouche, augmentation de l'appétit et hypotension orthostatique ont été fréquemment rapportés ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Le profil de tolérance lors d'un essai d'extension, en ouvert, sur 26 semaines était similaire à celui observé lors de l'essai à court terme contre placebo.

L'analyse poolée d'une population d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, exposée au produit sur des périodes allant jusqu'à 2 ans, révèle une incidence de prolactine plasmatique basse chez les filles (< 3 ng/ml) et les garçons (< 2 ng/ml) de 29,5% et 48,3%, respectivement.

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans et plus :

La fréquence et la nature des effets indésirables chez les adolescents atteints de troubles bipolaires de type I étaient similaires à celles observées chez les adultes, à l'exception des réactions suivantes : très fréquemment ($\geq 1/10$) somnolence (23,0%), troubles extrapyramidaux (18,4%), akathisie (16,0%) et fatigue (11,8%) ; fréquemment ($\geq 1/100$, $< 1/10$) douleur abdominale supérieure, augmentation de la fréquence cardiaque, prise de poids, augmentation de l'appétit, contractions musculaires et dyskinésie.

Les effets indésirables suivants avaient une relation effet-dose possible : troubles extrapyramidaux (l'incidence était de 9,1% à une posologie de 10 mg, 28,8% à une posologie de 30 mg et 1,7% pour le placebo) ; et akathisie (l'incidence était de 12,1% à une posologie de 10 mg, 20,3% à une posologie de 30 mg et 1,7% pour le placebo).

Les variations moyennes de poids chez l'adolescent présentant des troubles bipolaires de type I après 12 et 30 semaines étaient respectivement de 2,4 kg et 5,8 kg avec l'aripiprazole et de 0,2 kg et 2,3 kg avec le placebo.

Dans la population pédiatrique, une somnolence et une fatigue ont été observés plus fréquemment chez les patients atteints de troubles bipolaires par rapport à ceux atteints de schizophrénie.

Dans la population pédiatrique atteinte de troubles bipolaires (patients âgés de 10 à 17 ans), exposée au produit sur des périodes allant jusqu'à 30 semaines, l'incidence des taux plasmatiques bas de prolactine était de 28,0% chez les filles (< 3 ng/ml) et de 53,3% chez les garçons.

Effets indésirables rapportés après la commercialisation:

Les effets indésirables suivants ont été rapportés, après la commercialisation. La fréquence de ces effets est considérée inconnue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique:	leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire:	réactions allergiques (par exemple réaction anaphylactique, œdème de Quincke comprenant gonflement de la langue, œdème de la langue, œdème de la face, prurit ou urticaire)
Affections endocrines:	hyperglycémie, diabète mellitus, diabète acidocétosique, coma diabétique hyperosmolaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition:	prise de poids, perte de poids, anorexie, hyponatrémie
Affections psychiatriques:	agitation, nervosité, jeu pathologique ; tentative de suicide, idées suicidaires, suicide accompli (voir. rubrique 4.4.)
Affections du système nerveux:	troubles de l'élocution, syndrome malin des neuroleptiques (SMN), grand mal épileptique, syndrome sérotoninergique
Affections cardiaques:	allongement du QT, arythmie ventriculaire, mort subite inexplicée, arrêt cardiaque, torsades de pointes, bradycardie

Affections vasculaires:	syncope, hypertension, évènement thromboembolique (incluant embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinal:	spasmes oropharyngé, spasme laryngé, pneumonie de déglutition
Affections gastro-intestinales:	pancréatite, dysphagie, gêne au niveau de l'abdomen, gêne au niveau de l'estomac, diarrhée
Affections hépatobiliaires:	insuffisance hépatique, ictère, hépatite, augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation de la gamma glutamyl transférase (GGT), augmentation des phosphatases alcalines
Affections de la peau et du tissu sous-cutané:	rash, réaction de photosensibilité, alopecie, hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques:	rhabdomyolyse, myalgie, raideur
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales:	syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir section 4.6)
Affections du rein et des voies urinaires:	incontinence urinaire, rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein:	Priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration:	trouble de la régulation de la température (par exemple hypothermie, fièvre), douleur thoracique, œdème périphérique
Investigations:	augmentation de la Créatinine Phosphokinase, augmentation de la glycémie, variation de la glycémie, augmentation de l'hémoglobine glycosylée

4.9 Surdosage

Dans les études cliniques et après la commercialisation, les surdosages aigus, accidentels ou intentionnels, avec l'aripiprazole seul à des doses allant jusqu'à 1260 mg ont été rapportés chez les patients adultes, sans issue fatale. Les signes et symptômes potentiellement importants qui ont été observés comprenaient une léthargie, une augmentation de la pression artérielle, une somnolence, une tachycardie, des nausées et vomissements et la diarrhée. De plus, des cas de surdosage accidentels avec l'aripiprazole seul (à des doses allant jusqu'à 195 mg) ont été rapportés chez des enfants, sans issue fatale. Les signes et symptômes cliniques potentiellement graves qui ont été rapportés comprenaient la somnolence, une perte de connaissance transitoire et des symptômes extrapyramidaux.

La prise en charge du surdosage est essentiellement symptomatique, par le maintien de la fonction respiratoire, d'une oxygénation et d'une ventilation, et par la prise en charge des symptômes. La possibilité d'une intoxication polymédicamenteuse doit être envisagée. Par conséquent, une surveillance cardiovasculaire doit être instaurée immédiatement et doit comprendre un enregistrement de l'électrocardiogramme en continu pour déceler d'éventuelles arythmies. Après tout surdosage

confirmé ou suspecté avec l'aripiprazole, une surveillance médicale étroite et cardiovasculaire doivent être poursuivies jusqu'à la guérison du patient.

L'administration de 50 g de charbon activé, une heure après l'administration d'aripiprazole, a diminué la C_{max} de l'aripiprazole d'environ 41% et l'ASC d'environ 51%, ce qui suggère que le charbon peut être efficace pour le traitement du surdosage.

Bien qu'il n'y ait pas d'information concernant l'intérêt de l'hémodialyse dans le traitement d'un surdosage avec l'aripiprazole, il est peu probable que l'hémodialyse soit utile pour la prise en charge du surdosage puisque l'aripiprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: autres antipsychotiques, code ATC: N05AX12

L'efficacité de l'aripiprazole dans la schizophrénie et dans les troubles bipolaires de type I pourrait être due à l'association de son activité agoniste partiel sur le récepteur dopaminergique D2 et sérotoninergique 5-HT1a et de son activité antagoniste sur le récepteur sérotoninergique 5-HT2a. L'aripiprazole a montré des propriétés antagonistes dans des modèles animaux d'hyperactivité dopaminergique et des propriétés agonistes dans des modèles animaux d'hypoactivité dopaminergique. L'aripiprazole a montré une grande affinité *in vitro* pour les récepteurs dopaminergiques D2 et D3, sérotoninergiques 5-HT1a et 5-HT2a, et une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D4, sérotoninergiques 5-HT2c et 5-HT7, α_1 -adrénergiques et histaminiques H1. L'aripiprazole a également montré une affinité modérée pour le site de recapture de la sérotonine et pas d'affinité notable pour les récepteurs muscariniques. Une interaction avec des récepteurs autres que les sous-types dopaminergiques et sérotoninergiques peut expliquer certains autres effets cliniques de l'aripiprazole. Dans une étude de tomographie par émission de positron chez le volontaire sain, utilisant des doses allant de 0,5 à 30 mg administrées en une prise quotidienne pendant deux semaines, l'aripiprazole a entraîné une réduction dose-dépendante de la liaison du ^{11}C -raclopride (un ligand du récepteur D2/D3) au niveau du noyau caudé et du putamen.

Informations complémentaires sur les études cliniques chez l'adulte:

Agitation dans la schizophrénie et dans les troubles bipolaires de type I avec l'aripiprazole solution injectable : dans deux études court terme (24 heures) contrôlées versus placebo portant sur 554 patients schizophrènes adultes présentant une agitation et des troubles du comportement, l'aripiprazole solution injectable a été associé à une amélioration des symptômes d'agitation/troubles du comportement significativement plus importante comparativement au placebo et similaire à l'halopéridol. Dans une étude court terme (24 heures) contrôlée versus placebo portant sur 291 patients atteints de troubles bipolaires de type I présentant une agitation et des troubles du comportement, l'aripiprazole solution injectable a été associé à une amélioration des symptômes d'agitation/troubles du comportement significativement plus importante comparativement au placebo et similaire au lorazépam. L'amélioration versus baseline du score moyen à l'échelle PANSS Excited Component observée à 2 heures, utilisée comme critère principal, était de 5,8% pour le placebo, 9,6% pour le lorazépam et 8,7% pour l'aripiprazole. Dans des sous-groupes de patients présentant des épisodes bipolaires mixtes ou une agitation sévère, des résultats similaires à ceux observés sur la population totale de l'étude ont été observés mais aucune différence significative n'a pu être établie en raison d'un faible nombre de patients.

Schizophrénie avec l'aripiprazole par voie orale:

Dans trois études court terme (4 à 6 semaines) contrôlées versus placebo portant sur 1.228 patients schizophrènes adultes présentant des symptômes positifs ou négatifs, l'aripiprazole par voie orale a montré une amélioration significativement plus importante des symptômes psychotiques comparativement au placebo.

Chez les patients adultes ayant initialement répondu au traitement, ABILIFY a démontré son efficacité à maintenir cette amélioration clinique au long cours. Dans une étude contrôlée versus halopéridol, le pourcentage de patients répondeurs avec maintien de la réponse au traitement à 52 semaines était similaire dans les deux groupes (aripiprazole par voie orale 77% et halopéridol 73%). Le pourcentage total de patients ayant terminés l'étude était significativement plus élevé chez les patients sous aripiprazole par voie orale (43%) que chez les patients sous halopéridol par voie orale (30%). Les scores des échelles utilisées comme critères secondaires, comprenant l'échelle PANSS et l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS), ont montré une amélioration sous aripiprazole significativement plus importante que sous halopéridol.

Dans une étude contrôlée versus placebo de 26 semaines chez des patients adultes schizophrènes stabilisés, la réduction du taux de rechute a été significativement plus importante dans le groupe aripiprazole par voie orale (34%) par rapport au groupe placebo (57%).

Prise de poids:

Dans les études cliniques, l'aripiprazole par voie orale n'a pas provoqué de prise de poids cliniquement significative. Dans une étude internationale de 26 semaines en double aveugle et contrôlée versus olanzapine, ayant porté sur 314 patients adultes schizophrènes et dont le critère principal était la prise de poids, les patients ayant eu une prise de poids d'au moins 7% (c'est à dire une prise de poids d'au moins 5,6 kg pour un poids moyen à l'inclusion d'environ 80,5 kg) étaient significativement moins nombreux sous aripiprazole par voie orale (N= 18, ou 13% des patients évaluable), comparativement à l'olanzapine par voie orale (N= 45, ou 33% des patients évaluable).

Paramètres lipidiques:

Dans une analyse poolée des études cliniques contrôlées *versus* placebo chez l'adulte sur les paramètres lipidiques, il n'a pas été démontré que l'aripiprazole entraînait des modifications cliniquement significatives du taux de cholestérol total, de triglycérides, d'HDL et de LDL.

- Cholestérol total : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 5,18 mmol/l) à un niveau élevé (\geq 6,22 mmol/l) était de 2,5% pour l'aripiprazole et de 2,8% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,15 mmol/l (IC 95%: -0,182 ; -0,115) pour l'aripiprazole et de -0,11 mmol/l (IC 95%: -0,148 ; -0,066) pour le placebo.

- Triglycérides à jeun: l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 1,69 mmol/l) à un niveau élevé (\geq 2,26 mmol/l) était de 7,4% pour aripiprazole et de 7,0% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,11 mmol/l (IC 95%: -0,182 ; -0,046) pour l'aripiprazole et de -0,07 mmol/l (IC 95%: -0,148 ; 0,007) pour le placebo.

- HDL: l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (\geq 1,04 mmol/l) à un niveau bas (< 1,04 mmol/l) était de 11,4% pour l'aripiprazole et de 12,5% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,03 mmol/l (IC 95%: -0,046 ; -0,017) pour l'aripiprazole et de -0,04 mmol/l (IC 95%: -0,056 ; -0,022) pour le placebo.

- LDL à jeun: l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 2,59 mmol/l) à un niveau élevé (\geq 4,14 mmol/l) était de 0,6% pour l'aripiprazole et de 0,7% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,09 mmol/l (IC 95%: -0,139; -0,047) pour l'aripiprazole et de -0,06 mmol/l (IC 95%: -0,116; -0,012) pour le placebo.

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I:

Dans deux études cliniques de 3 semaines à doses flexibles en monothérapie, contrôlées versus placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, l'aripiprazole a montré une efficacité supérieure au placebo dans la réduction des symptômes maniaques sur 3 semaines. Ces études cliniques incluaient des patients avec ou sans caractéristiques psychotiques et avec ou sans cycle rapide.

Dans une étude clinique de 3 semaines à dose fixe en monothérapie, contrôlée versus placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, l'aripiprazole n'a pas réussi à démontrer une efficacité supérieure au placebo.

Dans deux études cliniques de 12 semaines en monothérapie contrôlées versus placebo et versus substance active chez des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I avec ou sans caractéristiques psychotiques, l'aripiprazole a montré une

efficacité supérieure au placebo à la 3^{ème} semaine et un maintien de l'efficacité comparable au lithium ou à l'halopéridol à la 12^{ème} semaine. L'aripiprazole a également montré une proportion comparable de patients en rémission symptomatique de la manie par rapport au lithium ou à l'halopéridol à la 12^{ème} semaine.

Dans une étude clinique de 6 semaines contrôlée versus placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, avec ou sans caractéristiques psychotiques qui étaient partiellement non répondeurs au lithium ou au valproate en monothérapie pendant 2 semaines à des taux sériques thérapeutiques, l'association d'aripiprazole a eu pour effet une efficacité supérieure au lithium ou au valproate en monothérapie sur la réduction des symptômes maniaques.

Dans une étude clinique de 26 semaines contrôlée versus placebo, suivie d'une phase d'extension de 74 semaines, chez des patients maniaques arrivés au stade de rémission sous aripiprazole pendant une phase de stabilisation, avant la randomisation, aripiprazole a montré une supériorité par rapport au placebo dans la prévention des récurrence bipolaires, principalement en prévenant les récurrences d'épisodes maniaques mais n'a pas réussi à montrer une supériorité sur le placebo dans la prévention des récurrences des épisodes dépressifs.

Lors d'un essai contrôlé *versus* placebo, sur 52 semaines, mené chez des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I ayant atteint une rémission prolongée (scores totaux Y-MRS and MADRS ≤ 12) sous aripiprazole (10 mg/jour à 30 mg/jour) en association au lithium ou au valproate pendant 12 semaines consécutives, l'association à l'aripiprazole a démontré une supériorité sur le placebo avec une diminution de risque de 46% (*hazard ratio* de 0,54) dans la prévention des récurrences bipolaires et une diminution de risque de 65% (*hazard ratio* de 0,35) dans la prévention des récurrences d'épisodes maniaques comparé au placebo en association.

L'aripiprazole en association a démontré une supériorité sur le placebo sur le score CGI-BP de sévérité de la maladie (manie), critère d'évaluation secondaire.

Dans cet essai, les investigateurs ont assigné aux patients, en ouvert, soit du lithium soit du valproate en monothérapie, afin de déterminer une non-réponse partielle. Les patients étaient stabilisés pendant au moins 12 semaines consécutives avec l'association aripiprazole et le même thymorégulateur.

Les patients stabilisés ont ensuite été randomisés afin de continuer le même thymorégulateur avec l'aripiprazole ou le placebo en double-aveugle. Quatre sous-groupes de thymorégulateurs ont été évalués pendant la phase randomisée : aripiprazole + lithium; aripiprazole + valproate; placebo + lithium; placebo + valproate.

Les taux Kaplan-Meier pour la récurrence de tout épisode d'humeur dans le bras des traitements en association étaient de 16% pour aripiprazole + lithium et de 18% pour aripiprazole + valproate comparés à 45% pour placebo + lithium et de 19% pour placebo + valproate.

Population pédiatrique:

Schizophrénie chez l'adolescent (aripiprazole forme orale) :

Dans un essai de 6 semaines contre placebo mené chez 302 patients adolescents schizophrènes (âgés de 13 à 17 ans), présentant des symptômes positifs ou négatifs, l'aripiprazole a été associé à une amélioration statistiquement significative des symptômes psychotiques supérieure au placebo.

Dans une sous-analyse de patients adolescents âgés de 15 à 17 ans, représentant 74% de la population totale incluse, le maintien de l'effet a été observé sur l'essai d'extension de 26 semaines en ouvert.

Episodes maniaques dans troubles bipolaires de type I chez l'enfant et l'adolescent :

L'aripiprazole a été étudié lors d'un essai de 30 semaines contrôlé *versus* placebo conduit chez 296 enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans), atteints de troubles bipolaires de type I avec des épisodes maniaques ou mixtes accompagnés ou non de caractéristiques psychotiques selon les critères du DSM-IV, et présentant un score YMRS initial ≥ 20 . Parmi les patients inclus dans l'analyse principale d'efficacité, 139 patients présentaient un diagnostic de TDAH associé.

L'aripiprazole a montré une supériorité dans l'évolution du score total YMRS aux 4^{ème} et 12^{ème} semaines par rapport au placebo. Dans une analyse post-hoc, l'amélioration par rapport au placebo a

été plus marquée chez les patients présentant une comorbidité de TDAH comparé au groupe sans TDAH, alors qu'il n'y avait pas de différence avec le placebo. L'effet sur la prévention des récives n'a pas été établi.

Tableau 1 : Amélioration moyenne du score YMRS initial par pathologie psychiatrique associée

Avec pathologie psychiatrique associée	Semaine 4	Semaine 12	TDAH	Semaine 4	Semaine 12
Abilify 10 mg (n=48)	14,9	15,1	Abilify 10 mg (n=44)	15,2	15,6
Abilify 30 mg (n=51)	16,7	16,9	Abilify 30 mg (n=48)	15,9	16,7
Placebo (n=52) ^a	7,0	8,2	Placebo (n=47) ^b	6,3	7,0
Sans pathologie psychiatrique associée	Semaine 4	Semaine 12	Sans TDAH	Semaine 4	Semaine 12
Abilify 10 mg (n=27)	12,8	15,9	Abilify 10 mg (n=37)	12,7	15,7
Abilify 30 mg (n=25)	15,3	14,7	Abilify 30 mg (n=30)	14,6	13,4
Placebo (n=18)	9,4	9,7	Placebo (n=25)	9,9	10,0

^an=51 à la 4^{ème} semaine

^bn=46 à la 4^{ème} semaine

Les événements indésirables les plus fréquents survenus au cours du traitement chez les patients recevant 30 mg d'aripiprazole étaient les troubles extrapyramidaux (28,3%), la somnolence (27,3%), les céphalées (23,2%) et les nausées (14,1%). La prise moyenne de poids dans un intervalle de traitement de 30 semaines était de 2,9 kg comparé à 0,98 kg chez les patients traités par le placebo.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ABILIFY dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires affectifs (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption:

L'aripiprazole solution injectable administré par voie intramusculaire en dose unique chez des sujets sains est bien absorbé et sa biodisponibilité absolue est de 100 %. L'aire sous la courbe de l'aripiprazole dans les 2 heures suivant une injection intramusculaire était plus élevée de 90 % par rapport à l'aire sous la courbe obtenue après la même dose administrée sous forme de comprimé; l'exposition systémique était généralement similaire entre les 2 formes galéniques. Dans deux études chez les sujets sains, les temps médians des pics de concentrations plasmatiques étaient 1 et 3 heures après administration.

Distribution:

L'aripiprazole est largement distribué dans l'organisme avec un volume apparent de distribution de 4,9 l/kg indiquant une distribution extravasculaire importante. Aux concentrations thérapeutiques, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole sont liés à plus de 99% aux protéines plasmatiques, et principalement à l'albumine.

Métabolisme:

L'aripiprazole est largement métabolisé par le foie, principalement par trois voies de biotransformation: la déhydrogénation, l'hydroxylation et la N-déalkylation. D'après les études *in vitro*, les enzymes CYP3A4 et CYP2D6 sont responsables de la déhydrogénation et de l'hydroxylation de l'aripiprazole, la N-déalkylation étant catalysée par le CYP3A4. L'aripiprazole est la principale entité présente dans la circulation systémique. A l'état d'équilibre, le métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, représente environ 40% de l'ASC de l'aripiprazole dans le plasma.

Élimination:

La demi-vie moyenne d'élimination de l'aripiprazole est d'environ 75 heures chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6 et d'environ 146 heures chez les métaboliseurs lents du CYP2D6.

La clairance corporelle totale de l'aripiprazole est de 0,7 ml/min/kg, et est principalement hépatique.

Après administration orale unique de ¹⁴C-aripiprazole, environ 27% de la radioactivité administrée a été retrouvée dans les urines et environ 60% dans les selles. Moins de 1% d'aripiprazole inchangé a été éliminé dans les urines et approximativement 18% a été retrouvé inchangé dans les selles.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Population pédiatrique:

La pharmacocinétique de l'aripiprazole et de déhydro-aripiprazole chez les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans était similaire à celle des adultes après correction des différences de poids corporel.

Patients âgés:

La pharmacocinétique de l'aripiprazole n'est pas différente chez les sujets âgés sains et les sujets adultes plus jeunes. De même, aucun effet détectable lié à l'âge n'a été trouvé lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients schizophrènes.

Sexe:

La pharmacocinétique de l'aripiprazole n'est pas différente chez les sujets sains de sexe masculin et ceux de sexe féminin. De même, aucun effet détectable lié au sexe n'a été trouvé lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients schizophrènes.

Fumeurs et origine ethnique:

L'analyse de population n'a pas révélé de différence cliniquement significative liée à l'origine ethnique ou d'effet lié au tabac sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Insuffisants rénaux:

Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole sont similaires chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les sujets sains jeunes.

Insuffisants hépatiques:

Une étude en dose unique chez des sujets présentant une cirrhose hépatique de différents degrés (Child-Pugh Classes A, B, et C) n'a pas montré d'effet significatif de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole. Toutefois, cette étude a inclus seulement 3 patients avec une cirrhose du foie de Classe C, ce qui est insuffisant pour conclure sur leur capacité métabolique.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'administration d'aripiprazole solution injectable a été bien tolérée et n'a pas entraîné de toxicité directe sur les organes chez les rats et les singes après administration répétée à des expositions systémiques (ASC), qui étaient respectivement 15 et 5 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'homme de 30 mg par voie intramusculaire. Dans les études de toxicité sur la reproduction par voie intraveineuse, aucun nouveau effet de tolérance n'a été observé après des

expositions maternelles à des doses allant jusqu'à 15 (rat) et 29 (lapin) fois la dose chez l'homme de 30 mg.

Les données non cliniques avec l'aripiprazole par voie orale issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et de toxicité pour les fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des effets toxicologiquement significatifs ont été observés seulement à des doses ou à des expositions largement supérieures à la dose ou à l'exposition maximale chez l'homme, montrant que ces effets étaient limités ou non significatifs en pratique clinique. Ces effets comprenaient une toxicité corticosurrénalienne dose-dépendante (accumulation de pigments de lipofuscine et/ou perte de cellules parenchymateuses) chez le rat après 104 semaines pour des doses allant de 20 à 60 mg/kg/jour (3 à 10 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme) et une augmentation des carcinomes corticosurrénaux et des complexes adénomes/carcinomes corticosurrénaux chez la rate pour une dose de 60 mg/kg/jour (10 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme). La plus haute exposition non oncogène chez la rate a été 7 fois l'exposition chez l'homme à la dose recommandée.

De plus, il a été observé une lithiase du cholédoque suite à la précipitation des dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile du singe après administration orale répétée de doses allant de 25 à 125 mg/kg/jour (1 à 3 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme ou 16 à 81 fois la dose maximale recommandée chez l'homme exprimée en mg/m²). Toutefois, les concentrations des dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile humaine à la dose la plus forte proposée, 30 mg par jour, étaient inférieures ou égales à 6% des concentrations biliaires retrouvées chez les singes inclus dans l'étude de 39 semaines et étaient bien en deçà (6%) de leurs limites de solubilité *in vitro*.

Dans des études à dose répétée menées chez le rat et le chien juvéniles, le profil toxicologique de l'aripiprazole était comparable à celui observé chez l'animal adulte et aucune neurotoxicité ou aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé.

L'aripiprazole a été considéré non génotoxique sur la base des résultats d'une batterie d'études standards de génotoxicité. L'aripiprazole n'a pas altéré la fertilité dans les études de toxicité de la reproduction. Une toxicité sur le développement, comprenant un retard dose-dépendant de l'ossification fœtale et d'éventuels effets tératogènes, a été observée chez les rats pour des doses correspondant à une exposition infra-thérapeutique (basée sur l'ASC) et chez les lapins pour des doses correspondant à une exposition égale à 3 et 11 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme. Une toxicité maternelle a été observée à des doses similaires à celles responsables de la toxicité sur le développement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sulfobutyléther-béta-cyclodextrine,
Acide tartrique,
Hydroxyde de sodium
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

18 mois

Après ouverture : utiliser le produit immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque carton contient un flacon de verre de type I pour usage unique avec un bouchon en bromobutyl et une capsule Flipp-off en aluminium.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House, Highbridge Estate, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1LX - Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/276/036

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 4 juin 2004

Date du dernier renouvellement: 4 juin 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Bristol-Myers Squibb Srl
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Italie

Brecon Pharmaceuticals Limited
Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye
Hereford - Herefordshire HR3 5PG - Royaume-Uni

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union Européenne (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de Gestion des Risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance requises et les interventions décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé sera soumis annuellement.

Lorsque la soumission d'un PSUR coïncide avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Dans chaque Etat membre où la nouvelle indication relative à l'utilisation d'ABILIFY dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusque 12 semaines est lancée, le titulaire de

l'autorisation de mise sur le marché (AMM) devra convenir d'un programme éducatif avec l'autorité nationale compétente. Le titulaire de l'AMM devra s'assurer que, suite aux discussions et accords avec l'autorité nationale compétente dans chaque Etat membre où la nouvelle indication relative à l'utilisation d'ABILIFY dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusque 12 semaines est lancée, tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire ABILIFY reçoivent un kit d'information contenant les éléments suivants :

- Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice
- Le matériel éducatif destiné aux professionnels de santé
- Le matériel éducatif destiné aux patients, aidants et personnels soignants

Points clés de la brochure réalisée sous forme de questions/réponses destinée aux professionnels de santé prenant en charge des patients adolescents atteints de trouble bipolaire avec épisode maniaque :

- Brève introduction sur l'indication d'aripiprazole et l'objectif du document
- Instructions rappelant que la population cible est l'adolescent de 13 à 17 ans et que l'utilisation d'aripiprazole *n'est pas* recommandée chez les patients de moins de 13 ans pour des raisons de sécurité
- Instruction rappelant que la dose recommandée est de 10 mg/jour et qu'une augmentation de l'efficacité aux doses supérieures n'a pas été démontrée
- Informations relatives au profil de sécurité et de tolérance de l'aripiprazole, en particulier par rapport aux éventuels risques d'effets indésirables à des doses supérieures à 10 mg/jour notamment en ce qui concerne :
 - La prise de poids, incluant une recommandation de suivre les patients
 - Les symptômes extrapyramidaux
 - La somnolence
 - La fatigue
- Rappel de la nécessité d'instruire les patients, les aidants et le personnel soignant et de distribuer la brochure d'information leur étant destinée.

Points clés de la brochure d'information patient, aidants et personnels soignants :

- Brève introduction sur l'indication d'aripiprazole et l'objectif du document
- Information indiquant que la population cible est l'adolescent âgé de 13 à 17 ans et que l'utilisation d'aripiprazole *n'est pas* recommandée chez les patients de moins de 13 ans.
- Information notifiant que l'aripiprazole peut causer des effets indésirables à des doses supérieures à 10 mg/jour, notamment en ce qui concerne :
 - La prise de poids, incluant une recommandation de suivre les patients
 - Les symptômes extrapyramidaux
 - La somnolence
 - La fatigue
- Demander au patient de bien informer son médecin de tout problème médical avant le traitement
- Importance de ne pas tenter de traiter soi-même un symptôme, quel qu'il soit, sans avoir consulté au préalable son médecin

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**BOITE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ABILIFY 5 mg comprimés
aripiprazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 5 mg d'aripiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également: lactose monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 x 1 comprimés
28 x 1 comprimés
49 x 1 comprimés
56 x 1 comprimés
98 x 1 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House, Highbridge Estate, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1LX - Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/276/001 14 x 1 comprimés
EU/1/04/276/002 28 x 1 comprimés
EU/1/04/276/003 49 x 1 comprimés
EU/1/04/276/004 56 x 1 comprimés
EU/1/04/276/005 98 x 1 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

ABILIFY 5 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ABILIFY 5 mg comprimés
aripiprazole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ABILIFY 10 mg comprimés
aripiprazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 10 mg d'aripiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également: lactose monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 x 1 comprimés
28 x 1 comprimés
49 x 1 comprimés
56 x 1 comprimés
98 x 1 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House, Highbridge Estate, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1LX - Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/276/006 14 x 1 comprimés
EU/1/04/276/007 28 x 1 comprimés
EU/1/04/276/008 49 x 1 comprimés
EU/1/04/276/009 56 x 1 comprimés
EU/1/04/276/010 98 x 1 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

ABILIFY 10 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ABILIFY 10 mg comprimés
aripiprazole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**BOITE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ABILIFY 15 mg comprimés
aripiprazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 15 mg d'aripiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également: lactose monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 x 1 comprimés
28 x 1 comprimés
49 x 1 comprimés
56 x 1 comprimés
98 x 1 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House, Highbridge Estate, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1LX - Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/276/011 14 x 1 comprimés
EU/1/04/276/012 28 x 1 comprimés
EU/1/04/276/013 49 x 1 comprimés
EU/1/04/276/014 56 x 1 comprimés
EU/1/04/276/015 98 x 1 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

ABILIFY 15 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ABILIFY 15 mg comprimés
aripiprazole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**BOITE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ABILIFY 30 mg comprimés
aripiprazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 30 mg d'aripiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également: lactose monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 x 1 comprimés
28 x 1 comprimés
49 x 1 comprimés
56 x 1 comprimés
98 x 1 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House, Highbridge Estate, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1LX - Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/276/016 14 x 1 comprimés
EU/1/04/276/017 28 x 1 comprimés
EU/1/04/276/018 49 x 1 comprimés
EU/1/04/276/019 56 x 1 comprimés
EU/1/04/276/020 98 x 1 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

ABILIFY 30 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ABILIFY 30 mg comprimés
aripiprazole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ABILIFY 10 mg comprimés orodispersibles
aripiprazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 10 mg d'aripiprazole.

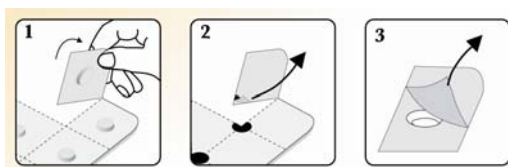
3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 x 1 comprimés orodispersibles
28 x 1 comprimés orodispersibles
49 x 1 comprimés orodispersibles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.



6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Contient de l'aspartam. Lire la notice pour plus d'information.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House, Highbridge Estate, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1LX - Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/276/024 14 x 1 comprimés orodispersibles
EU/1/04/276/025 28 x 1 comprimés orodispersibles
EU/1/04/276/026 49 x 1 comprimés orodispersibles

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ABILIFY 10 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ABILIFY 10 mg comprimés orodispersibles
aripiprazole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ABILIFY 15 mg comprimés orodispersibles
aripiprazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 15 mg d'aripiprazole.

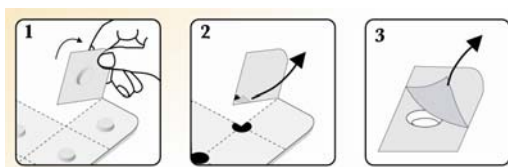
3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 x 1 comprimés orodispersibles
28 x 1 comprimés orodispersibles
49 x 1 comprimés orodispersibles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.



6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Contient de l'aspartam. Lire la notice pour plus d'information.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House, Highbridge Estate, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1LX - Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/276/027 14 x 1 comprimés orodispersibles
EU/1/04/276/028 28 x 1 comprimés orodispersibles
EU/1/04/276/029 49 x 1 comprimés orodispersibles

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ABILIFY 15 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ABILIFY 15 mg comprimés orodispersibles
aripiprazole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ABILIFY 30 mg comprimés orodispersibles
aripiprazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 30 mg d'aripiprazole.

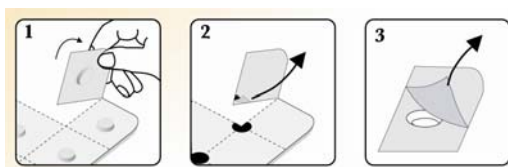
3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 x 1 comprimés orodispersibles
28 x 1 comprimés orodispersibles
49 x 1 comprimés orodispersibles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.



6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Contient de l'aspartam. Lire la notice pour plus d'information.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House, Highbridge Estate, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1LX - Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/276/030 14 x 1 comprimés orodispersibles
EU/1/04/276/031 28 x 1 comprimés orodispersibles
EU/1/04/276/032 49 x 1 comprimés orodispersibles

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ABILIFY 30 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ABILIFY 30 mg comprimés orodispersibles
aripiprazole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

ETIQUETAGE DE LA BOITE ET DU FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ABILIFY 1 mg/ml solution buvable
aripiprazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml contient 1 mg d'aripiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du fructose, glucose, E218 et E216.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

50 ml en solution buvable
150 ml en solution buvable
480 ml en solution buvable

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP
A utiliser dans les 6 mois après première ouverture.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Carton d'emballage:

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House, Highbridge Estate, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1LX - Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/04/276/033 - Flacon de 50 ml
EU/1/04/276/034 - Flacon de 150 ml
EU/1/04/276/035 - Flacon de 480 ml

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Carton d'emballage: ABILIFY 1 mg/ml

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
BOITE**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ABILIFY 7,5 mg/ml solution injectable
aripiprazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml contient 7,5 mg d'aripiprazole. Un flacon de 1,3 ml contient 9,75 mg.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également: sulfobutylether-béta-cyclodextrine, acide tartrique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 flacon
9,75 mg / 1,3 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House, Highbridge Estate, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1LX - Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/04/276/036

13. NUMERO DU LOT DE FABRICATION

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETAGE DU FLACON

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ABILIFY 7,5 mg/ml solution injectable
aripiprazole
Voie IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

9,75 mg / 1,3 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

ABILIFY 5 mg comprimés Aripiprazole

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Garder cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que ABILIFY et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ABILIFY
3. Comment prendre ABILIFY
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ABILIFY
6. Informations complémentaires

1. QU'EST-CE QUE ABILIFY ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

ABILIFY appartient à une famille de médicaments appelés antipsychotiques.

Il est utilisé chez les adultes et les adolescents âgés de 15 ans ou plus pour traiter une maladie caractérisée par des symptômes tels que le fait d'entendre, de voir ou de sentir des choses qui n'existent pas, d'avoir une suspicion inhabituelle, des croyances erronées, un discours et un comportement incohérents et un retrait affectif et social. Les personnes qui présentent cette maladie peuvent également se sentir déprimées, coupables, anxieuses ou tendues.

ABILIFY est utilisé chez les adultes et les adolescents âgés de 13 ans ou plus pour traiter des symptômes de type sentiment d'euphorie, une énergie excessive, une diminution du besoin de sommeil, le fait de parler trop vite avec une accélération des idées et parfois une irritabilité sévère. Chez l'adulte, il prévient également la survenue de ces symptômes chez les patients ayant répondu au traitement par ABILIFY.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ABILIFY

Ne prenez jamais ABILIFY

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'aripiprazole ou à l'un des autres composants contenus dans ABILIFY.

Faites attention avec ABILIFY

Avant de prendre ABILIFY, prévenez votre médecin si vous souffrez de

- Taux élevé de sucre dans le sang (se manifestant par des symptômes tels que soif excessive, urines abondantes, augmentation de l'appétit et sensation de faiblesse) ou antécédents familiaux de diabète
- Epilepsie
- Mouvements musculaires involontaires, irréguliers, en particulier au niveau de la face
- Maladies cardiovasculaires, antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire ("attaque"), pression artérielle anormale.
- Caillots sanguins, ou antécédents familiaux de caillots sanguins, car les antipsychotiques ont été associés à la formation de caillots sanguins

- Antécédent de jeux d'argent excessifs

Si vous constatez une prise de poids, des mouvements anormaux, une somnolence gênant votre activité quotidienne habituelle, si vous rencontrez des difficultés pour avaler ou si vous présentez des symptômes allergiques, prévenez votre médecin.

Si vous êtes une personne âgée souffrant de démence (perte de la mémoire et d'autres capacités mentales) et si vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire ("attaque"), vous ou votre entourage soignant devez en informer votre médecin.

Informez immédiatement votre médecin si vous avez des pensées suicidaires ou d'auto-agression. Des idées et des comportements suicidaires ont été rapportés pendant le traitement par aripiprazole.

Informez immédiatement votre médecin si vous souffrez de raideur musculaire ou d'inflexibilité avec une forte fièvre, sueurs, altération des facultés mentales, ou battements du cœur très rapides ou irréguliers.

Enfants et adolescents

ABILIFY ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent âgés de moins de 13 ans. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ABILIFY.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Médicaments réduisant la pression artérielle: ABILIFY peut augmenter l'effet des médicaments utilisés pour réduire la pression artérielle. Vous devez informer votre médecin si vous prenez un médicament contre l'hypertension artérielle.

La prise d'ABILIFY avec certains autres médicaments peut nécessiter un changement de votre dose d'ABILIFY. Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

- Médicaments correcteurs du rythme cardiaque
- Antidépresseurs ou médicaments à base de plantes utilisés pour traiter la dépression et l'anxiété
- Médicaments antifongiques
- Certains médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH
- Anticonvulsivants utilisés pour traiter l'épilepsie.

Médicaments augmentant le niveau de sérotonine : les triptans, le tramadol, le tryptophane, les ISRS (comme la paroxétine et la fluoxétine), les antidépresseurs tricycliques (comme la clomipramine, l'amitriptyline), la péthidine, le millepertuis et la venlafaxine. Ces médicaments augmentent le risque d'effets indésirables ; si vous présentez des symptômes inhabituels en prenant l'un de ces médicaments en même temps que ABILIFY, vous devez consulter votre médecin.

Aliments et boissons

ABILIFY peut se prendre pendant ou en dehors des repas.
L'alcool doit être évité lors de la prise d'ABILIFY.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas ABILIFY si vous êtes enceinte, sauf si vous en avez parlé à votre médecin.

Vous devez informer votre médecin le plus rapidement possible si vous êtes enceinte, si vous pensez que vous l'êtes ou si vous avez un désir de grossesse.

Les symptômes suivants peuvent apparaître chez les nouveau-nés dont les mères ont utilisé ABILIFY durant le dernier trimestre (les trois derniers mois de leur grossesse) : tremblement, raideur et/ou faiblesse musculaire, endormissement, agitation, problème de respiration et difficulté à s'alimenter. Si votre bébé développe l'un de ces symptômes, vous devez contacter votre médecin.

Vous devez informer immédiatement votre médecin si vous allaitez.

Si vous prenez ABILIFY, vous ne devez pas allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas ou n'utilisez pas certains outils ou machines avant de connaître l'effet qu'ABILIFY a sur vous.

Information importante concernant certains composants de ABILIFY

Si votre médecin vous a informé que vous êtes intolérant à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE ABILIFY

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Adultes :

- **La dose habituelle pour l'adulte est de 15 mg par jour en une seule prise.** Toutefois, votre médecin peut diminuer la dose ou l'augmenter jusqu'à 30 mg par jour maximum en une seule prise.

Utilisation chez les enfants et les adolescents :

- ABILIFY peut être débuté à une faible dose avec la forme solution buvable (liquide). La dose peut être augmentée graduellement afin d'atteindre **pour les adolescents la dose usuelle de 10 mg une fois par jour.** Cependant, votre médecin peut prescrire une dose plus faible ou plus élevée jusqu'au maximum de 30 mg une fois par jour.

Si vous avez l'impression que l'effet d'ABILIFY est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Efforcez-vous de prendre le comprimé d'ABILIFY au même moment chaque jour. Vous pouvez prendre le comprimé avant, pendant ou après les repas. Prenez toujours le comprimé avec de l'eau, en l'avalant tel quel.

Même si vous vous sentez mieux, ne changez pas la dose ou n'arrêtez pas de prendre votre traitement par ABILIFY sans avoir préalablement consulté votre médecin.

Si vous avez pris plus d'ABILIFY que vous n'auriez dû

Si vous vous rendez compte que vous avez pris plus de comprimés d'ABILIFY que ce que votre médecin vous a prescrit (ou si quelqu'un d'autre a pris quelques-uns de vos comprimés d'ABILIFY), contactez immédiatement votre médecin. Si vous n'arrivez pas à joindre votre médecin, allez à l'hôpital le plus proche et apportez la boîte avec vous.

Si vous oubliez de prendre ABILIFY

Si vous avez oublié une dose, prenez-la aussitôt que vous vous en rendez compte mais ne prenez pas deux doses le même jour.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, ABILIFY peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La fréquence des éventuels effets indésirables listés ci-dessous est définie selon la convention suivante :

très fréquent :	affecte plus de 1 patient sur 10
fréquent :	affecte 1 à 10 patients sur 100
peu fréquent :	affecte 1 à 10 patients sur 1000
rare :	affecte 1 à 10 patients sur 10 000
très rare :	affecte moins de 1 patient sur 10 000
pas connue :	la fréquence ne peut pas être connue à partir des données disponibles

Effets indésirables fréquents : mouvements brefs et saccadés involontaires, maux de tête, sensation de fatigue, nausées, vomissements, sensation de gêne au niveau de l'estomac, constipation, augmentation de production de salive, étourdissements, troubles du sommeil, agitation, sensations d'anxiété, somnolence, tremblement et troubles de la vue.

Effets indésirables peu fréquents : certaines personnes peuvent éprouver une sensation de vertige, en particulier en passant d'une position assise ou allongée à la position debout, ou peuvent ressentir une accélération du rythme cardiaque.

Certains patients peuvent se sentir déprimés.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la mise sur le marché d'ABILIFY mais leur fréquence de survenue n'est pas connue :

Modifications du taux de certaines cellules sanguines ; battements de cœur anormaux, mort subite inexpliquée, attaque cardiaque ; réaction allergique (par exemple gonflement des lèvres, de la langue, de la face et de la gorge, démangeaisons, éruption cutanée) ; taux de sucre dans le sang élevé, l'apparition ou l'aggravation d'un diabète, acidocétose (cétone dans le sang et les urines) ou coma, taux de sodium sanguin faible ; prise ou perte de poids, anorexie ; nervosité, agitation, sensations d'anxiété, jeux d'argent excessifs ; pensées suicidaires, tentatives de suicide et suicide ; trouble de l'élocution, convulsions, syndrome sérotoninergique (réaction qui peut se traduire par des sentiments d'euphorie, une somnolence, une maladresse, une agitation, une sensation d'ébriété, une fièvre, des sueurs ou des contractures musculaires), association de fièvre, raideur musculaire, respiration rapide, sueurs, diminution de la conscience, brusques changements de la pression artérielle et du rythme cardiaque ; perte de connaissance, pression artérielle élevée, caillots sanguins dans les veines en particulier au niveau des jambes (les symptômes comprennent gonflement, douleur et rougeur de la jambe), qui peuvent migrer à travers les vaisseaux sanguins jusqu'aux poumons provoquant une douleur thoracique et des difficultés respiratoires (si vous constatez un de ces symptômes, demandez immédiatement un conseil médical) ; spasme des muscles du larynx, inhalation accidentelle de nourriture avec un risque de pneumonie, difficultés à avaler ; inflammation du pancréas ; insuffisance hépatique, inflammation du foie, coloration jaune de la peau et du blanc de l'œil, anomalie des paramètres biologiques hépatiques, gêne au niveau de l'abdomen et de l'estomac, diarrhée ; rash cutané et sensibilité à la lumière, perte inhabituelle des cheveux, sudation excessive ; raideurs ou crampes, douleur musculaire, faiblesse ; fuite urinaire involontaire, difficulté à uriner ; érection prolongée et/ou douloureuse ; difficulté à contrôler la température corporelle ou température excessive, douleur dans la poitrine et gonflement des mains, des chevilles ou des pieds.

Des adolescents âgés de 13 ans ou plus ont eu des effets indésirables qui étaient similaires en termes de fréquence et de nature à ceux des adultes, à l'exception de la somnolence, des tremblements incontrôlés et des mouvements saccadés, de l'agitation, et de la fatigue, qui étaient très fréquents (plus de 1 patient sur 10), mais aussi des douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen, de la sécheresse de la bouche, de l'augmentation du rythme cardiaque, de la prise de poids, de l'augmentation de l'appétit, des contractions musculaires, de mouvements incontrôlés des membres, et des sensations d'étourdissement qui étaient fréquents, en particulier quand le patient se levait d'une position allongée ou assise (plus de 1 patient sur 100).

Chez des personnes âgées souffrant de démence, des cas de décès ont été rapportés plus fréquemment lors de la prise d'aripiprazole. De plus, des cas d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire ("attaque") ont été rapportés.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, **veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.**

5. COMMENT CONSERVER ABILIFY

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser ABILIFY après la date de péremption mentionnée sur la boîte ou sur la plaquette thermoformée.

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères.
Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

Que contient ABILIFY

- La substance active est l'aripiprazole. Chaque comprimé contient 5 mg d'aripiprazole.
- Les autres composants sont le lactose monohydraté, l'amidon de maïs, la cellulose microcristalline, l'hydroxypropylcellulose, le stéarate de magnésium, l'(E132) - indigotine (carmin d'indigo).

Qu'est-ce qu'ABILIFY et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés d'ABILIFY 5 mg sont rectangulaires et bleus, gravés 'A-007' et '5' sur un côté. Ils sont disponibles en plaquettes thermoformées prédécoupées en dose unitaire dans des étuis de 14, 28, 49, 56 ou 98 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de L'autorisation de mise sur le marché

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House, Highbridge Estate, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1LX - Royaume-Uni

Fabricant

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Italie

Brecon Pharmaceuticals Limited
Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye
Hereford - Herefordshire HR3 5PG - Royaume-Uni

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 340 2828

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400 Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: + 46 854 528 660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)69 170086-0

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Lundbeck Austria GmbH
Tel: + 372 6827 400 Тел: + 43 1 331 070

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

OTSUKA PHARMACEUTICAL, S.A.
Tel: + 34 93 550 01 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: + 33 (0)811 740 400

Ireland

Lundbeck (Ireland) Ltd
Tel: + 353 1 468 9800

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: + 39 02 00 63 27 10

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd
Tel: + 371 67 50 21 85 Тел: + 44 (0)20 8756 3100

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: + 31 20 697 1901

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: + 46 854 528 660

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: + 43 1 331 070

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: + 351 21 00 45 900

România

Lundbeck Export A/S Reprezentanta din România
Tel: + 40 21319 88 26

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: + 46 854 528 660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: + 46 854 528 660

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd
Tel: + 44 (0)20 8756 3100

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Une information détaillée sur ce médicament est disponible sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu/>

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

ABILIFY 10 mg comprimés Aripiprazole

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Garder cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que ABILIFY et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ABILIFY
3. Comment prendre ABILIFY
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ABILIFY
6. Informations complémentaires

1. QU'EST-CE QUE ABILIFY ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

ABILIFY appartient à une famille de médicaments appelés antipsychotiques.

Il est utilisé chez les adultes et les adolescents âgés de 15 ans ou plus pour traiter une maladie caractérisée par des symptômes tels que le fait d'entendre, de voir ou de sentir des choses qui n'existent pas, d'avoir une suspicion inhabituelle, des croyances erronées, un discours et un comportement incohérents et un retrait affectif et social. Les personnes qui présentent cette maladie peuvent également se sentir déprimées, coupables, anxieuses ou tendues.

ABILIFY est utilisé chez les adultes et les adolescents âgés de 13 ans ou plus pour traiter des symptômes de type sentiment d'euphorie, une énergie excessive, une diminution du besoin de sommeil, le fait de parler trop vite avec une accélération des idées et parfois une irritabilité sévère. Chez l'adulte, il prévient également la survenue de ces symptômes chez les patients ayant répondu au traitement par ABILIFY.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ABILIFY

Ne prenez jamais ABILIFY

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'aripiprazole ou à l'un des autres composants contenus dans ABILIFY.

Faites attention avec ABILIFY

Avant de prendre ABILIFY, prévenez votre médecin si vous souffrez de

- Taux élevé de sucre dans le sang (se manifestant par des symptômes tels que soif excessive, urines abondantes, augmentation de l'appétit et sensation de faiblesse) ou antécédents familiaux de diabète
- Epilepsie
- Mouvements musculaires involontaires, irréguliers, en particulier au niveau de la face
- Maladies cardiovasculaires, antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire ("attaque"), pression artérielle anormale.
- Caillots sanguins, ou antécédents familiaux de caillots sanguins, car les antipsychotiques ont été associés à la formation de caillots sanguins

- Antécédent de jeux d'argent excessifs

Si vous constatez une prise de poids, des mouvements anormaux, une somnolence gênant votre activité quotidienne habituelle, si vous rencontrez des difficultés pour avaler ou si vous présentez des symptômes allergiques, prévenez votre médecin.

Si vous êtes une personne âgée souffrant de démence (perte de la mémoire et d'autres capacités mentales) et si vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire ("attaque"), vous ou votre entourage soignant devez en informer votre médecin.

Informez immédiatement votre médecin si vous avez des pensées suicidaires ou d'auto-agression. Des idées et des comportements suicidaires ont été rapportés pendant le traitement par aripiprazole.

Informez immédiatement votre médecin si vous souffrez de raideur musculaire ou d'inflexibilité avec une forte fièvre, sueurs, altération des facultés mentales, ou battements du cœur très rapides ou irréguliers.

Enfants et adolescents

ABILIFY ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent âgés de moins de 13 ans. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ABILIFY.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Médicaments réduisant la pression artérielle: ABILIFY peut augmenter l'effet des médicaments utilisés pour réduire la pression artérielle. Vous devez informer votre médecin si vous prenez un médicament contre l'hypertension artérielle.

La prise d'ABILIFY avec certains autres médicaments peut nécessiter un changement de votre dose d'ABILIFY. Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

- Médicaments correcteurs du rythme cardiaque
- Antidépresseurs ou médicaments à base de plantes utilisés pour traiter la dépression et l'anxiété
- Médicaments antifongiques
- Certains médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH
- Anticonvulsivants utilisés pour traiter l'épilepsie.

Médicaments augmentant le niveau de sérotonine : les triptans, le tramadol, le tryptophane, les ISRS (comme la paroxétine et la fluoxétine), les antidépresseurs tricycliques (comme la clomipramine, l'amitriptyline), la péthidine, le millepertuis et la venlafaxine. Ces médicaments augmentent le risque d'effets indésirables ; si vous présentez des symptômes inhabituels en prenant l'un de ces médicaments en même temps que ABILIFY, vous devez consulter votre médecin.

Aliments et boissons

ABILIFY peut se prendre pendant ou en dehors des repas.
L'alcool doit être évité lors de la prise d'ABILIFY.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas ABILIFY si vous êtes enceinte, sauf si vous en avez parlé à votre médecin.

Vous devez informer votre médecin le plus rapidement possible si vous êtes enceinte, si vous pensez que vous l'êtes ou si vous avez un désir de grossesse.

Les symptômes suivants peuvent apparaître chez les nouveau-nés dont les mères ont utilisé ABILIFY durant le dernier trimestre (les trois derniers mois de leur grossesse) : tremblement, raideur et/ou faiblesse musculaire, endormissement, agitation, problème de respiration et difficulté à s'alimenter. Si votre bébé développe l'un de ces symptômes, vous devez contacter votre médecin.

Vous devez informer immédiatement votre médecin si vous allaitez.

Si vous prenez ABILIFY, vous ne devez pas allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas ou n'utilisez pas certains outils ou machines avant de connaître l'effet qu'ABILIFY a sur vous.

Information importante concernant certains composants de ABILIFY

Si votre médecin vous a informé que vous êtes intolérant à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE ABILIFY

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Adultes :

- **La dose habituelle pour l'adulte est de 15 mg par jour en une seule prise.** Toutefois, votre médecin peut diminuer la dose ou l'augmenter jusqu'à 30 mg par jour maximum en une seule prise.

Utilisation chez les enfants et les adolescents :

- ABILIFY peut être débuté à une faible dose avec la forme solution buvable (liquide). La dose peut être augmentée graduellement afin d'atteindre **pour les adolescents la dose usuelle de 10 mg une fois par jour.** Cependant, votre médecin peut prescrire une dose plus faible ou plus élevée jusqu'au maximum de 30 mg une fois par jour.

Si vous avez l'impression que l'effet d'ABILIFY est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Efforcez-vous de prendre le comprimé d'ABILIFY au même moment chaque jour. Vous pouvez prendre le comprimé avant, pendant ou après les repas. Prenez toujours le comprimé avec de l'eau, en l'avalant tel quel.

Même si vous vous sentez mieux, ne changez pas la dose ou n'arrêtez pas de prendre votre traitement par ABILIFY sans avoir préalablement consulté votre médecin.

Si vous avez pris plus d'ABILIFY que vous n'auriez dû

Si vous vous rendez compte que vous avez pris plus de comprimés d'ABILIFY que ce que votre médecin vous a prescrit (ou si quelqu'un d'autre a pris quelques-uns de vos comprimés d'ABILIFY), contactez immédiatement votre médecin. Si vous n'arrivez pas à joindre votre médecin, allez à l'hôpital le plus proche et apportez la boîte avec vous.

Si vous oubliez de prendre ABILIFY

Si vous avez oublié une dose, prenez-la aussitôt que vous vous en rendez compte mais ne prenez pas deux doses le même jour.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, ABILIFY peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La fréquence des éventuels effets indésirables listés ci-dessous est définie selon la convention suivante :

très fréquent :	affecte plus de 1 patient sur 10
fréquent :	affecte 1 à 10 patients sur 100
peu fréquent :	affecte 1 à 10 patients sur 1000
rare :	affecte 1 à 10 patients sur 10 000
très rare :	affecte moins de 1 patient sur 10 000
pas connue :	la fréquence ne peut pas être connue à partir des données disponibles

Effets indésirables fréquents : mouvements brefs et saccadés involontaires, maux de tête, sensation de fatigue, nausées, vomissements, sensation de gêne au niveau de l'estomac, constipation, augmentation de production de salive, étourdissements, troubles du sommeil, agitation, sensations d'anxiété, somnolence, tremblement et troubles de la vue.

Effets indésirables peu fréquents : certaines personnes peuvent éprouver une sensation de vertige, en particulier en passant d'une position assise ou allongée à la position debout, ou peuvent ressentir une accélération du rythme cardiaque.

Certains patients peuvent se sentir déprimés.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la mise sur le marché d'ABILIFY mais leur fréquence de survenue n'est pas connue :

Modifications du taux de certaines cellules sanguines ; battements de cœur anormaux, mort subite inexpliquée, attaque cardiaque ; réaction allergique (par exemple gonflement des lèvres, de la langue, de la face et de la gorge, démangeaisons, éruption cutanée) ; taux de sucre dans le sang élevé, l'apparition ou l'aggravation d'un diabète, acidocétose (cétone dans le sang et les urines) ou coma, taux de sodium sanguin faible ; prise ou perte de poids, anorexie ; nervosité, agitation, sensations d'anxiété, jeux d'argent excessifs ; pensées suicidaires, tentatives de suicide et suicide ; trouble de l'élocution, convulsions, syndrome sérotoninergique (réaction qui peut se traduire par des sentiments d'euphorie, une somnolence, une maladresse, une agitation, une sensation d'ébriété, une fièvre, des sueurs ou des contractures musculaires), association de fièvre, raideur musculaire, respiration rapide, sueurs, diminution de la conscience, brusques changements de la pression artérielle et du rythme cardiaque ; perte de connaissance, pression artérielle élevée, caillots sanguins dans les veines en particulier au niveau des jambes (les symptômes comprennent gonflement, douleur et rougeur de la jambe), qui peuvent migrer à travers les vaisseaux sanguins jusqu'aux poumons provoquant une douleur thoracique et des difficultés respiratoires (si vous constatez un de ces symptômes, demandez immédiatement un conseil médical) ; spasme des muscles du larynx, inhalation accidentelle de nourriture avec un risque de pneumonie, difficultés à avaler ; inflammation du pancréas ; insuffisance hépatique, inflammation du foie, coloration jaune de la peau et du blanc de l'œil, anomalie des paramètres biologiques hépatiques, gêne au niveau de l'abdomen et de l'estomac, diarrhée ; rash cutané et sensibilité à la lumière, perte inhabituelle des cheveux, sudation excessive ; raideurs ou crampes, douleur musculaire, faiblesse ; fuite urinaire involontaire, difficulté à uriner ; érection prolongée et/ou douloureuse ; difficulté à contrôler la température corporelle ou température excessive, douleur dans la poitrine et gonflement des mains, des chevilles ou des pieds.

Des adolescents âgés de 13 ans ou plus ont eu des effets indésirables qui étaient similaires en termes de fréquence et de nature à ceux des adultes, à l'exception de la somnolence, des tremblements incontrôlés et des mouvements saccadés, de l'agitation, et de la fatigue, qui étaient très fréquents (plus de 1 patient sur 10), mais aussi des douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen, de la sécheresse de la bouche, de l'augmentation du rythme cardiaque, de la prise de poids, de l'augmentation de l'appétit, des contractions musculaires, de mouvements incontrôlés des membres, et des sensations d'étourdissement qui étaient fréquents, en particulier quand le patient se levait d'une position allongée ou assise (plus de 1 patient sur 100).

Chez des personnes âgées souffrant de démence, des cas de décès ont été rapportés plus fréquemment lors de la prise d'aripiprazole. De plus, des cas d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire ("attaque") ont été rapportés.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, **veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.**

5. COMMENT CONSERVER ABILIFY

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser ABILIFY après la date de péremption mentionnée sur la boîte ou sur la plaquette thermoformée.

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères.
Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

Que contient ABILIFY

- La substance active est l'aripiprazole. Chaque comprimé contient 10 mg d'aripiprazole.
- Les autres composants sont le lactose monohydraté, l'amidon de maïs, la cellulose microcristalline, l'hydroxypropylcellulose, le stéarate de magnésium, l'oxyde ferrique rouge (E172).

Qu'est-ce qu'ABILIFY et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés d'ABILIFY 10 mg sont rectangulaires et roses, gravés 'A-008' et '10' sur un côté. Ils sont disponibles en plaquettes thermoformées prédécoupées en dose unitaire dans des étuis de 14, 28, 49, 56 ou 98 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de L'autorisation de mise sur le marché

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House, Highbridge Estate, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1LX - Royaume-Uni

Fabricant

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Italie

Brecon Pharmaceuticals Limited
Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye
Hereford - Herefordshire HR3 5PG - Royaume-Uni

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 340 2828

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400 Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: + 46 854 528 660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)69 170086-0

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Lundbeck Austria GmbH
Tel: + 372 6827 400 Тел: + 43 1 331 070

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

OTSUKA PHARMACEUTICAL, S.A.
Tel: + 34 93 550 01 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: + 33 (0)811 740 400

Ireland

Lundbeck (Ireland) Ltd
Tel: + 353 1 468 9800

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: + 39 02 00 63 27 10

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd
Tel: + 371 67 50 21 85 Тел: + 44 (0)20 8756 3100

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: + 31 20 697 1901

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: + 46 854 528 660

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: + 43 1 331 070

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: + 351 21 00 45 900

România

Lundbeck Export A/S Reprezentanta din România
Tel: + 40 21319 88 26

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: + 46 854 528 660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: + 46 854 528 660

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd
Tel: + 44 (0)20 8756 3100

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Une information détaillée sur ce médicament est disponible sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu/>

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

ABILIFY 15 mg comprimés Aripiprazole

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Garder cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que ABILIFY et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ABILIFY
3. Comment prendre ABILIFY
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ABILIFY
6. Informations complémentaires

1. QU'EST-CE QUE ABILIFY ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

ABILIFY appartient à une famille de médicaments appelés antipsychotiques.

Il est utilisé chez les adultes et les adolescents âgés de 15 ans ou plus pour traiter une maladie caractérisée par des symptômes tels que le fait d'entendre, de voir ou de sentir des choses qui n'existent pas, d'avoir une suspicion inhabituelle, des croyances erronées, un discours et un comportement incohérents et un retrait affectif et social. Les personnes qui présentent cette maladie peuvent également se sentir déprimées, coupables, anxieuses ou tendues.

ABILIFY est utilisé chez les adultes et les adolescents âgés de 13 ans ou plus pour traiter des symptômes de type sentiment d'euphorie, une énergie excessive, une diminution du besoin de sommeil, le fait de parler trop vite avec une accélération des idées et parfois une irritabilité sévère. Chez l'adulte, il prévient également la survenue de ces symptômes chez les patients ayant répondu au traitement par ABILIFY.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ABILIFY

Ne prenez jamais ABILIFY

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'aripiprazole ou à l'un des autres composants contenus dans ABILIFY.

Faites attention avec ABILIFY

Avant de prendre ABILIFY, prévenez votre médecin si vous souffrez de

- Taux élevé de sucre dans le sang (se manifestant par des symptômes tels que soif excessive, urines abondantes, augmentation de l'appétit et sensation de faiblesse) ou antécédents familiaux de diabète
- Epilepsie
- Mouvements musculaires involontaires, irréguliers, en particulier au niveau de la face
- Maladies cardiovasculaires, antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire ("attaque"), pression artérielle anormale.
- Caillots sanguins, ou antécédents familiaux de caillots sanguins, car les antipsychotiques ont été associés à la formation de caillots sanguins

- Antécédent de jeux d'argent excessifs

Si vous constatez une prise de poids, des mouvements anormaux, une somnolence gênant votre activité quotidienne habituelle, si vous rencontrez des difficultés pour avaler ou si vous présentez des symptômes allergiques, prévenez votre médecin.

Si vous êtes une personne âgée souffrant de démence (perte de la mémoire et d'autres capacités mentales) et si vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire ("attaque"), vous ou votre entourage soignant devez en informer votre médecin.

Informez immédiatement votre médecin si vous avez des pensées suicidaires ou d'auto-agression. Des idées et des comportements suicidaires ont été rapportés pendant le traitement par aripiprazole.

Informez immédiatement votre médecin si vous souffrez de raideur musculaire ou d'inflexibilité avec une forte fièvre, sueurs, altération des facultés mentales, ou battements du cœur très rapides ou irréguliers.

Enfants et adolescents

ABILIFY ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent âgés de moins de 13 ans. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ABILIFY.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Médicaments réduisant la pression artérielle: ABILIFY peut augmenter l'effet des médicaments utilisés pour réduire la pression artérielle. Vous devez informer votre médecin si vous prenez un médicament contre l'hypertension artérielle.

La prise d'ABILIFY avec certains autres médicaments peut nécessiter un changement de votre dose d'ABILIFY. Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

- Médicaments correcteurs du rythme cardiaque
- Antidépresseurs ou médicaments à base de plantes utilisés pour traiter la dépression et l'anxiété
- Médicaments antifongiques
- Certains médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH
- Anticonvulsivants utilisés pour traiter l'épilepsie.

Médicaments augmentant le niveau de sérotonine : les triptans, le tramadol, le tryptophane, les ISRS (comme la paroxétine et la fluoxétine), les antidépresseurs tricycliques (comme la clomipramine, l'amitriptyline), la péthidine, le millepertuis et la venlafaxine. Ces médicaments augmentent le risque d'effets indésirables ; si vous présentez des symptômes inhabituels en prenant l'un de ces médicaments en même temps que ABILIFY, vous devez consulter votre médecin.

Aliments et boissons

ABILIFY peut se prendre pendant ou en dehors des repas.
L'alcool doit être évité lors de la prise d'ABILIFY.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas ABILIFY si vous êtes enceinte, sauf si vous en avez parlé à votre médecin.

Vous devez informer votre médecin le plus rapidement possible si vous êtes enceinte, si vous pensez que vous l'êtes ou si vous avez un désir de grossesse.

Les symptômes suivants peuvent apparaître chez les nouveau-nés dont les mères ont utilisé ABILIFY durant le dernier trimestre (les trois derniers mois de leur grossesse) : tremblement, raideur et/ou faiblesse musculaire, endormissement, agitation, problème de respiration et difficulté à s'alimenter. Si votre bébé développe l'un de ces symptômes, vous devez contacter votre médecin.

Vous devez informer immédiatement votre médecin si vous allaitez.

Si vous prenez ABILIFY, vous ne devez pas allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas ou n'utilisez pas certains outils ou machines avant de connaître l'effet qu'ABILIFY a sur vous.

Information importante concernant certains composants de ABILIFY

Si votre médecin vous a informé que vous êtes intolérant à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE ABILIFY

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Adultes :

- **La dose habituelle pour l'adulte est de 15 mg par jour en une seule prise.** Toutefois, votre médecin peut diminuer la dose ou l'augmenter jusqu'à 30 mg par jour maximum en une seule prise.

Utilisation chez les enfants et les adolescents :

- ABILIFY peut être débuté à une faible dose avec la forme solution buvable (liquide). La dose peut être augmentée graduellement afin d'atteindre **pour les adolescents la dose usuelle de 10 mg une fois par jour.** Cependant, votre médecin peut prescrire une dose plus faible ou plus élevée jusqu'au maximum de 30 mg une fois par jour.

Si vous avez l'impression que l'effet d'ABILIFY est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Efforcez-vous de prendre le comprimé d'ABILIFY au même moment chaque jour. Vous pouvez prendre le comprimé avant, pendant ou après les repas. Prenez toujours le comprimé avec de l'eau, en l'avalant tel quel.

Même si vous vous sentez mieux, ne changez pas la dose ou n'arrêtez pas de prendre votre traitement par ABILIFY sans avoir préalablement consulté votre médecin.

Si vous avez pris plus d'ABILIFY que vous n'auriez dû

Si vous vous rendez compte que vous avez pris plus de comprimés d'ABILIFY que ce que votre médecin vous a prescrit (ou si quelqu'un d'autre a pris quelques-uns de vos comprimés d'ABILIFY), contactez immédiatement votre médecin. Si vous n'arrivez pas à joindre votre médecin, allez à l'hôpital le plus proche et apportez la boîte avec vous.

Si vous oubliez de prendre ABILIFY

Si vous avez oublié une dose, prenez-la aussitôt que vous vous en rendez compte mais ne prenez pas deux doses le même jour.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, ABILIFY peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La fréquence des éventuels effets indésirables listés ci-dessous est définie selon la convention suivante :

très fréquent :	affecte plus de 1 patient sur 10
fréquent :	affecte 1 à 10 patients sur 100
peu fréquent :	affecte 1 à 10 patients sur 1000
rare :	affecte 1 à 10 patients sur 10 000
très rare :	affecte moins de 1 patient sur 10 000
pas connue :	la fréquence ne peut pas être connue à partir des données disponibles

Effets indésirables fréquents : mouvements brefs et saccadés involontaires, maux de tête, sensation de fatigue, nausées, vomissements, sensation de gêne au niveau de l'estomac, constipation, augmentation de production de salive, étourdissements, troubles du sommeil, agitation, sensations d'anxiété, somnolence, tremblement et troubles de la vue.

Effets indésirables peu fréquents : certaines personnes peuvent éprouver une sensation de vertige, en particulier en passant d'une position assise ou allongée à la position debout, ou peuvent ressentir une accélération du rythme cardiaque.

Certains patients peuvent se sentir déprimés.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la mise sur le marché d'ABILIFY mais leur fréquence de survenue n'est pas connue :

Modifications du taux de certaines cellules sanguines ; battements de cœur anormaux, mort subite inexpliquée, attaque cardiaque ; réaction allergique (par exemple gonflement des lèvres, de la langue, de la face et de la gorge, démangeaisons, éruption cutanée) ; taux de sucre dans le sang élevé, l'apparition ou l'aggravation d'un diabète, acidocétose (cétone dans le sang et les urines) ou coma, taux de sodium sanguin faible ; prise ou perte de poids, anorexie ; nervosité, agitation, sensations d'anxiété, jeux d'argent excessifs ; pensées suicidaires, tentatives de suicide et suicide ; trouble de l'élocution, convulsions, syndrome sérotoninergique (réaction qui peut se traduire par des sentiments d'euphorie, une somnolence, une maladresse, une agitation, une sensation d'ébriété, une fièvre, des sueurs ou des contractures musculaires), association de fièvre, raideur musculaire, respiration rapide, sueurs, diminution de la conscience, brusques changements de la pression artérielle et du rythme cardiaque ; perte de connaissance, pression artérielle élevée, caillots sanguins dans les veines en particulier au niveau des jambes (les symptômes comprennent gonflement, douleur et rougeur de la jambe), qui peuvent migrer à travers les vaisseaux sanguins jusqu'aux poumons provoquant une douleur thoracique et des difficultés respiratoires (si vous constatez un de ces symptômes, demandez immédiatement un conseil médical) ; spasme des muscles du larynx, inhalation accidentelle de nourriture avec un risque de pneumonie, difficultés à avaler ; inflammation du pancréas ; insuffisance hépatique, inflammation du foie, coloration jaune de la peau et du blanc de l'œil, anomalie des paramètres biologiques hépatiques, gêne au niveau de l'abdomen et de l'estomac, diarrhée ; rash cutané et sensibilité à la lumière, perte inhabituelle des cheveux, sudation excessive ; raideurs ou crampes, douleur musculaire, faiblesse ; fuite urinaire involontaire, difficulté à uriner ; érection prolongée et/ou douloureuse ; difficulté à contrôler la température corporelle ou température excessive, douleur dans la poitrine et gonflement des mains, des chevilles ou des pieds.

Des adolescents âgés de 13 ans ou plus ont eu des effets indésirables qui étaient similaires en termes de fréquence et de nature à ceux des adultes, à l'exception de la somnolence, des tremblements incontrôlés et des mouvements saccadés, de l'agitation, et de la fatigue, qui étaient très fréquents (plus de 1 patient sur 10), mais aussi des douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen, de la sécheresse de la bouche, de l'augmentation du rythme cardiaque, de la prise de poids, de l'augmentation de l'appétit, des contractions musculaires, de mouvements incontrôlés des membres, et des sensations d'étourdissement qui étaient fréquents, en particulier quand le patient se levait d'une position allongée ou assise (plus de 1 patient sur 100).

Chez des personnes âgées souffrant de démence, des cas de décès ont été rapportés plus fréquemment lors de la prise d'aripiprazole. De plus, des cas d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire ("attaque") ont été rapportés.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, **veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.**

5. COMMENT CONSERVER ABILIFY

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser ABILIFY après la date de péremption mentionnée sur la boîte ou sur la plaquette thermoformée.

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères.
Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

Que contient ABILIFY

- La substance active est l'aripiprazole. Chaque comprimé contient 15 mg d'aripiprazole.
- Les autres composants sont le lactose monohydraté, l'amidon de maïs, la cellulose microcristalline, l'hydroxypropylcellulose, le stéarate de magnésium, l'oxyde ferrique jaune (E172).

Qu'est-ce qu'ABILIFY et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés d'ABILIFY 15 mg sont ronds et jaunes, gravés 'A-009' et '15' sur un côté. Ils sont disponibles en plaquettes thermoformées prédécoupées en dose unitaire dans des étuis de 14, 28, 49, 56 ou 98 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de L'autorisation de mise sur le marché

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House, Highbridge Estate, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1LX - Royaume-Uni

Fabricant

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Italie

Brecon Pharmaceuticals Limited
Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye
Hereford - Herefordshire HR3 5PG - Royaume-Uni

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 340 2828

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400 Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: + 46 854 528 660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)69 170086-0

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Lundbeck Austria GmbH
Tel: + 372 6827 400 Тел: + 43 1 331 070

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

OTSUKA PHARMACEUTICAL, S.A.
Tel: + 34 93 550 01 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: + 33 (0)811 740 400

Ireland

Lundbeck (Ireland) Ltd
Tel: + 353 1 468 9800

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: + 39 02 00 63 27 10

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd
Tel: + 371 67 50 21 85 Тел: + 44 (0)20 8756 3100

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: + 31 20 697 1901

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: + 46 854 528 660

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: + 43 1 331 070

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: + 351 21 00 45 900

România

Lundbeck Export A/S Reprezentanta din România
Tel: + 40 21319 88 26

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: + 46 854 528 660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: + 46 854 528 660

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd
Tel: + 44 (0)20 8756 3100

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Une information détaillée sur ce médicament est disponible sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu/>

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

ABILIFY 30 mg comprimés Aripiprazole

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Garder cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que ABILIFY et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ABILIFY
3. Comment prendre ABILIFY
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ABILIFY
6. Informations complémentaires

1. QU'EST-CE QUE ABILIFY ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

ABILIFY appartient à une famille de médicaments appelés antipsychotiques.

Il est utilisé chez les adultes et les adolescents âgés de 15 ans ou plus pour traiter une maladie caractérisée par des symptômes tels que le fait d'entendre, de voir ou de sentir des choses qui n'existent pas, d'avoir une suspicion inhabituelle, des croyances erronées, un discours et un comportement incohérents et un retrait affectif et social. Les personnes qui présentent cette maladie peuvent également se sentir déprimées, coupables, anxieuses ou tendues.

ABILIFY est utilisé chez les adultes et les adolescents âgés de 13 ans ou plus pour traiter des symptômes de type sentiment d'euphorie, une énergie excessive, une diminution du besoin de sommeil, le fait de parler trop vite avec une accélération des idées et parfois une irritabilité sévère. Chez l'adulte, il prévient également la survenue de ces symptômes chez les patients ayant répondu au traitement par ABILIFY.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ABILIFY

Ne prenez jamais ABILIFY

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'aripiprazole ou à l'un des autres composants contenus dans ABILIFY.

Faites attention avec ABILIFY

Avant de prendre ABILIFY, prévenez votre médecin si vous souffrez de

- Taux élevé de sucre dans le sang (se manifestant par des symptômes tels que soif excessive, urines abondantes, augmentation de l'appétit et sensation de faiblesse) ou antécédents familiaux de diabète
- Epilepsie
- Mouvements musculaires involontaires, irréguliers, en particulier au niveau de la face
- Maladies cardiovasculaires, antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire ("attaque"), pression artérielle anormale.
- Caillots sanguins, ou antécédents familiaux de caillots sanguins, car les antipsychotiques ont été associés à la formation de caillots sanguins

- Antécédent de jeux d'argent excessifs

Si vous constatez une prise de poids, des mouvements anormaux, une somnolence gênant votre activité quotidienne habituelle, si vous rencontrez des difficultés pour avaler ou si vous présentez des symptômes allergiques, prévenez votre médecin.

Si vous êtes une personne âgée souffrant de démence (perte de la mémoire et d'autres capacités mentales) et si vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire ("attaque"), vous ou votre entourage soignant devez en informer votre médecin.

Informez immédiatement votre médecin si vous avez des pensées suicidaires ou d'auto-agression. Des idées et des comportements suicidaires ont été rapportés pendant le traitement par aripiprazole.

Informez immédiatement votre médecin si vous souffrez de raideur musculaire ou d'inflexibilité avec une forte fièvre, sueurs, altération des facultés mentales, ou battements du cœur très rapides ou irréguliers.

Enfants et adolescents

ABILIFY ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent âgés de moins de 13 ans. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ABILIFY.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Médicaments réduisant la pression artérielle: ABILIFY peut augmenter l'effet des médicaments utilisés pour réduire la pression artérielle. Vous devez informer votre médecin si vous prenez un médicament contre l'hypertension artérielle.

La prise d'ABILIFY avec certains autres médicaments peut nécessiter un changement de votre dose d'ABILIFY. Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

- Médicaments correcteurs du rythme cardiaque
- Antidépresseurs ou médicaments à base de plantes utilisés pour traiter la dépression et l'anxiété
- Médicaments antifongiques
- Certains médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH
- Anticonvulsivants utilisés pour traiter l'épilepsie.

Médicaments augmentant le niveau de sérotonine : les triptans, le tramadol, le tryptophane, les ISRS (comme la paroxétine et la fluoxétine), les antidépresseurs tricycliques (comme la clomipramine, l'amitriptyline), la péthidine, le millepertuis et la venlafaxine. Ces médicaments augmentent le risque d'effets indésirables ; si vous présentez des symptômes inhabituels en prenant l'un de ces médicaments en même temps que ABILIFY, vous devez consulter votre médecin.

Aliments et boissons

ABILIFY peut se prendre pendant ou en dehors des repas.
L'alcool doit être évité lors de la prise d'ABILIFY.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas ABILIFY si vous êtes enceinte, sauf si vous en avez parlé à votre médecin.

Vous devez informer votre médecin le plus rapidement possible si vous êtes enceinte, si vous pensez que vous l'êtes ou si vous avez un désir de grossesse.

Les symptômes suivants peuvent apparaître chez les nouveau-nés dont les mères ont utilisé ABILIFY durant le dernier trimestre (les trois derniers mois de leur grossesse) : tremblement, raideur et/ou faiblesse musculaire, endormissement, agitation, problème de respiration et difficulté à s'alimenter. Si votre bébé développe l'un de ces symptômes, vous devez contacter votre médecin.

Vous devez informer immédiatement votre médecin si vous allaitez.

Si vous prenez ABILIFY, vous ne devez pas allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas ou n'utilisez pas certains outils ou machines avant de connaître l'effet qu'ABILIFY a sur vous.

Information importante concernant certains composants de ABILIFY

Si votre médecin vous a informé que vous êtes intolérant à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE ABILIFY

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Adultes :

- **La dose habituelle pour l'adulte est de 15 mg par jour en une seule prise.** Toutefois, votre médecin peut diminuer la dose ou l'augmenter jusqu'à 30 mg par jour maximum en une seule prise.

Utilisation chez les enfants et les adolescents :

- ABILIFY peut être débuté à une faible dose avec la forme solution buvable (liquide). La dose peut être augmentée graduellement afin d'atteindre **pour les adolescents la dose usuelle de 10 mg une fois par jour.** Cependant, votre médecin peut prescrire une dose plus faible ou plus élevée jusqu'au maximum de 30 mg une fois par jour.

Si vous avez l'impression que l'effet d'ABILIFY est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Efforcez-vous de prendre le comprimé d'ABILIFY au même moment chaque jour. Vous pouvez prendre le comprimé avant, pendant ou après les repas. Prenez toujours le comprimé avec de l'eau, en l'avalant tel quel.

Même si vous vous sentez mieux, ne changez pas la dose ou n'arrêtez pas de prendre votre traitement par ABILIFY sans avoir préalablement consulté votre médecin.

Si vous avez pris plus d'ABILIFY que vous n'auriez dû

Si vous vous rendez compte que vous avez pris plus de comprimés d'ABILIFY que ce que votre médecin vous a prescrit (ou si quelqu'un d'autre a pris quelques-uns de vos comprimés d'ABILIFY), contactez immédiatement votre médecin. Si vous n'arrivez pas à joindre votre médecin, allez à l'hôpital le plus proche et apportez la boîte avec vous.

Si vous oubliez de prendre ABILIFY

Si vous avez oublié une dose, prenez-la aussitôt que vous vous en rendez compte mais ne prenez pas deux doses le même jour.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, ABILIFY peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La fréquence des éventuels effets indésirables listés ci-dessous est définie selon la convention suivante :

très fréquent :	affecte plus de 1 patient sur 10
fréquent :	affecte 1 à 10 patients sur 100
peu fréquent :	affecte 1 à 10 patients sur 1000
rare :	affecte 1 à 10 patients sur 10 000
très rare :	affecte moins de 1 patient sur 10 000
pas connue :	la fréquence ne peut pas être connue à partir des données disponibles

Effets indésirables fréquents : mouvements brefs et saccadés involontaires, maux de tête, sensation de fatigue, nausées, vomissements, sensation de gêne au niveau de l'estomac, constipation, augmentation de production de salive, étourdissements, troubles du sommeil, agitation, sensations d'anxiété, somnolence, tremblement et troubles de la vue.

Effets indésirables peu fréquents : certaines personnes peuvent éprouver une sensation de vertige, en particulier en passant d'une position assise ou allongée à la position debout, ou peuvent ressentir une accélération du rythme cardiaque.

Certains patients peuvent se sentir déprimés.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la mise sur le marché d'ABILIFY mais leur fréquence de survenue n'est pas connue :

Modifications du taux de certaines cellules sanguines ; battements de cœur anormaux, mort subite inexpliquée, attaque cardiaque ; réaction allergique (par exemple gonflement des lèvres, de la langue, de la face et de la gorge, démangeaisons, éruption cutanée) ; taux de sucre dans le sang élevé, l'apparition ou l'aggravation d'un diabète, acidocétose (cétone dans le sang et les urines) ou coma, taux de sodium sanguin faible ; prise ou perte de poids, anorexie ; nervosité, agitation, sensations d'anxiété, jeux d'argent excessifs ; pensées suicidaires, tentatives de suicide et suicide ; trouble de l'élocution, convulsions, syndrome sérotoninergique (réaction qui peut se traduire par des sentiments d'euphorie, une somnolence, une maladresse, une agitation, une sensation d'ébriété, une fièvre, des sueurs ou des contractures musculaires), association de fièvre, raideur musculaire, respiration rapide, sueurs, diminution de la conscience, brusques changements de la pression artérielle et du rythme cardiaque ; perte de connaissance, pression artérielle élevée, caillots sanguins dans les veines en particulier au niveau des jambes (les symptômes comprennent gonflement, douleur et rougeur de la jambe), qui peuvent migrer à travers les vaisseaux sanguins jusqu'aux poumons provoquant une douleur thoracique et des difficultés respiratoires (si vous constatez un de ces symptômes, demandez immédiatement un conseil médical) ; spasme des muscles du larynx, inhalation accidentelle de nourriture avec un risque de pneumonie, difficultés à avaler ; inflammation du pancréas ; insuffisance hépatique, inflammation du foie, coloration jaune de la peau et du blanc de l'œil, anomalie des paramètres biologiques hépatiques, gêne au niveau de l'abdomen et de l'estomac, diarrhée ; rash cutané et sensibilité à la lumière, perte inhabituelle des cheveux, sudation excessive ; raideurs ou crampes, douleur musculaire, faiblesse ; fuite urinaire involontaire, difficulté à uriner ; érection prolongée et/ou douloureuse ; difficulté à contrôler la température corporelle ou température excessive, douleur dans la poitrine et gonflement des mains, des chevilles ou des pieds.

Des adolescents âgés de 13 ans ou plus ont eu des effets indésirables qui étaient similaires en termes de fréquence et de nature à ceux des adultes, à l'exception de la somnolence, des tremblements incontrôlés et des mouvements saccadés, de l'agitation, et de la fatigue, qui étaient très fréquents (plus de 1 patient sur 10), mais aussi des douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen, de la sécheresse de la bouche, de l'augmentation du rythme cardiaque, de la prise de poids, de l'augmentation de l'appétit, des contractions musculaires, de mouvements incontrôlés des membres, et des sensations d'étourdissement qui étaient fréquents, en particulier quand le patient se levait d'une position allongée ou assise (plus de 1 patient sur 100).

Chez des personnes âgées souffrant de démence, des cas de décès ont été rapportés plus fréquemment lors de la prise d'aripiprazole. De plus, des cas d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire ("attaque") ont été rapportés.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, **veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.**

5. COMMENT CONSERVER ABILIFY

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser ABILIFY après la date de péremption mentionnée sur la boîte ou sur la plaquette thermoformée.

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères.
Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

Que contient ABILIFY

- La substance active est l'aripiprazole. Chaque comprimé contient 30 mg d'aripiprazole.
- Les autres composants sont le lactose monohydraté, l'amidon de maïs, la cellulose microcristalline, l'hydroxypropylcellulose, le stéarate de magnésium, l'oxyde ferrique rouge (E172).

Qu'est-ce qu'ABILIFY et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés d'ABILIFY 30 mg sont ronds et roses, gravés 'A-011' et '30' sur un côté. Ils sont disponibles en plaquettes thermoformées prédécoupées en dose unitaire dans des étuis de 14, 28, 49, 56 ou 98 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de L'autorisation de mise sur le marché

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House, Highbridge Estate, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1LX - Royaume-Uni

Fabricant

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Italie

Brecon Pharmaceuticals Limited
Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye
Hereford - Herefordshire HR3 5PG - Royaume-Uni

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 340 2828

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400 Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: + 46 854 528 660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)69 170086-0

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Lundbeck Austria GmbH
Tel: + 372 6827 400 Тел: + 43 1 331 070

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

OTSUKA PHARMACEUTICAL, S.A.
Tel: + 34 93 550 01 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: + 33 (0)811 740 400

Ireland

Lundbeck (Ireland) Ltd
Tel: + 353 1 468 9800

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: + 39 02 00 63 27 10

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd
Tel: + 371 67 50 21 85 Тел: + 44 (0)20 8756 3100

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: + 31 20 697 1901

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: + 46 854 528 660

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: + 43 1 331 070

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: + 351 21 00 45 900

România

Lundbeck Export A/S Reprezentanta din România
Tel: + 40 21319 88 26

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: + 46 854 528 660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: + 46 854 528 660

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd
Tel: + 44 (0)20 8756 3100

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Une information détaillée sur ce médicament est disponible sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu/>

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

ABILIFY 10 mg comprimés orodispersibles Aripiprazole

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Garder cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que ABILIFY et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ABILIFY
3. Comment prendre ABILIFY
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ABILIFY
6. Informations complémentaires

1. QU'EST-CE QUE ABILIFY ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

ABILIFY appartient à une famille de médicaments appelés antipsychotiques.

Il est utilisé chez les adultes et les adolescents âgés de 15 ans ou plus pour traiter une maladie caractérisée par des symptômes tels que le fait d'entendre, de voir ou de sentir des choses qui n'existent pas, d'avoir une suspicion inhabituelle, des croyances erronées, un discours et un comportement incohérents et un retrait affectif et social. Les personnes qui présentent cette maladie peuvent également se sentir déprimées, coupables, anxieuses ou tendues.

ABILIFY est utilisé chez les adultes et les adolescents âgés de 13 ans ou plus pour traiter des symptômes de type sentiment d'euphorie, une énergie excessive, une diminution du besoin de sommeil, le fait de parler trop vite avec une accélération des idées et parfois une irritabilité sévère. Chez l'adulte, il prévient également la survenue de ces symptômes chez les patients ayant répondu au traitement par ABILIFY.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ABILIFY

Ne prenez jamais ABILIFY

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'aripiprazole ou à l'un des autres composants contenus dans ABILIFY.

Faites attention avec ABILIFY

Avant de prendre ABILIFY, prévenez votre médecin si vous souffrez de

- Taux élevé de sucre dans le sang (se manifestant par des symptômes tels que soif excessive, urines abondantes, augmentation de l'appétit et sensation de faiblesse) ou antécédents familiaux de diabète
- Epilepsie
- Mouvements musculaires involontaires, irréguliers, en particulier au niveau de la face
- Maladies cardiovasculaires, antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire ("attaque"), pression artérielle anormale
- Caillots sanguins, ou antécédents familiaux de caillots sanguins, car les antipsychotiques ont été associés à la formation de caillots sanguins

- Antécédent de jeux d'argent excessifs

Si vous constatez une prise de poids, des mouvements anormaux, une somnolence gênant votre activité quotidienne habituelle, si vous rencontrez des difficultés pour avaler ou si vous présentez des symptômes allergiques, prévenez votre médecin.

Si vous êtes une personne âgée souffrant de démence (perte de la mémoire et d'autres capacités mentales) et si vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire ("attaque"), vous ou votre entourage soignant devez en informer votre médecin.

Informez immédiatement votre médecin si vous avez des pensées suicidaires ou d'autoagression. Des idées et des comportements suicidaires ont été rapportés pendant le traitement par aripiprazole.

Informez immédiatement votre médecin si vous souffrez de raideur musculaire ou d'inflexibilité avec une forte fièvre, sueurs, altération des facultés mentales, ou battements du cœur très rapides ou irréguliers.

Enfants et adolescents

ABILIFY ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent âgés de moins de 13 ans. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ABILIFY.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Médicaments réduisant la pression artérielle: ABILIFY peut augmenter l'effet des médicaments utilisés pour réduire la pression artérielle. Vous devez informer votre médecin si vous prenez un médicament contre l'hypertension artérielle.

La prise d'ABILIFY avec certains autres médicaments peut nécessiter un changement de votre dose d'ABILIFY. Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

- Médicaments correcteurs du rythme cardiaque
- Antidépresseurs ou médicaments à base de plantes utilisés pour traiter la dépression et l'anxiété
- Médicaments antifongiques
- Certains médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH
- Anticonvulsivants utilisés pour traiter l'épilepsie.

Médicaments augmentant le niveau de sérotonine : les triptans, le tramadol, le tryptophane, les ISRS (comme la paroxétine et la fluoxétine), les antidépresseurs tricycliques (comme la clomipramine, l'amitriptyline), la péthidine, le millepertuis et la venlafaxine. Ces médicaments augmentent le risque d'effets indésirables ; si vous présentez des symptômes inhabituels en prenant l'un de ces médicaments en même temps que ABILIFY, vous devez consulter votre médecin.

Aliments et boissons

ABILIFY peut se prendre pendant ou en dehors des repas.
L'alcool doit être évité lors de la prise d'ABILIFY.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas ABILIFY si vous êtes enceinte, sauf si vous en avez parlé à votre médecin.

Vous devez informer votre médecin le plus rapidement possible si vous êtes enceinte, si vous pensez que vous l'êtes ou si vous avez un désir de grossesse.

Les symptômes suivants peuvent apparaître chez les nouveau-nés dont les mères ont utilisé ABILIFY durant le dernier trimestre (les trois derniers mois de leur grossesse) : tremblement, raideur et/ou faiblesse musculaire, endormissement, agitation, problème de respiration et difficulté à s'alimenter. Si votre bébé développe l'un de ces symptômes, vous devez contacter votre médecin.

Vous devez informer immédiatement votre médecin si vous allaitez.

Si vous prenez ABILIFY, vous ne devez pas allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas ou n'utilisez pas certains outils ou machines avant de connaître l'effet qu'ABILIFY a sur vous.

Informations importantes concernant certains composants d'ABILIFY

Il convient de noter pour les patients qui ne peuvent pas prendre de phénylalanine qu'ABILIFY comprimés orodispersibles contient de l'aspartam, qui se transforme en phénylalanine. **Cela peut être nocif chez les patients présentant une phénylcétonurie.**

3. COMMENT PRENDRE ABILIFY

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Adultes :

- **La dose habituelle pour l'adulte est de 15 mg par jour en une seule prise.** Toutefois, votre médecin peut diminuer la dose ou l'augmenter jusqu'à 30 mg par jour maximum en une seule prise.

Utilisation chez les enfants et les adolescents :

- ABILIFY peut être débuté à une faible dose avec la forme solution buvable (liquide). La dose peut être augmentée graduellement afin d'atteindre **pour les adolescents la dose usuelle de 10 mg une fois par jour.** Cependant, votre médecin peut prescrire une dose plus faible ou plus élevée jusqu'au maximum de 30 mg une fois par jour.

Si vous avez l'impression que l'effet d'ABILIFY est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Efforcez-vous de prendre le comprimé orodispersible d'ABILIFY au même moment chaque jour. Vous pouvez prendre le comprimé avant, pendant ou après les repas.

N'ouvrir la plaquette qu'au moment de l'administration. Pour retirer un comprimé, ouvrir le carton et retirer l'aluminium de la plaquette pour voir apparaître le comprimé. Ne pas pousser le comprimé à travers l'aluminium car cela pourrait endommager le comprimé. Immédiatement après avoir ouvert la plaquette, retirer le comprimé, après s'être assuré d'avoir les mains sèches, et placer le comprimé orodispersible sur la langue. Le comprimé se dissout rapidement dans la salive. Le comprimé orodispersible peut être pris avec ou sans liquide.

Vous pouvez également dissoudre le comprimé dans l'eau et boire la suspension.

Même si vous vous sentez mieux, ne changez pas la dose ou n'arrêtez pas de prendre votre traitement par ABILIFY sans avoir préalablement consulté votre médecin.

Si vous avez pris plus d'ABILIFY que vous n'auriez dû

Si vous vous rendez compte que vous avez pris plus de comprimés d'ABILIFY que ce que votre médecin vous a prescrit (ou si quelqu'un d'autre a pris quelques-uns de vos comprimés d'ABILIFY), contactez immédiatement votre médecin. Si vous n'arrivez pas à joindre votre médecin, allez à l'hôpital le plus proche et apportez la boîte avec vous.

Si vous oubliez de prendre ABILIFY

Si vous avez oublié une dose, prenez-la aussitôt que vous vous en rendez compte mais ne prenez pas deux doses le même jour.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, ABILIFY peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La fréquence des éventuels effets indésirables listés ci-dessous est définie selon la convention suivante :

très fréquent :	affecte plus de 1 patient sur 10
fréquent :	affecte 1 à 10 patients sur 100
peu fréquent :	affecte 1 à 10 patients sur 1000
rare :	affecte 1 à 10 patients sur 10 000
très rare :	affecte moins de 1 patient sur 10 000
pas connue :	la fréquence ne peut pas être connue à partir des données disponibles

Effets indésirables fréquents : mouvements brefs et saccadés involontaires, maux de tête, sensation de fatigue, nausées, vomissements, sensation de gêne au niveau de l'estomac, constipation, augmentation de production de salive, étourdissements, troubles du sommeil, agitation, sensations d'anxiété, somnolence, tremblement et troubles de la vue.

Effets indésirables peu fréquents : certaines personnes peuvent éprouver une sensation de vertige, en particulier en passant d'une position assise ou allongée à la position debout, ou peuvent ressentir une accélération du rythme cardiaque.

Certains patients peuvent se sentir déprimés.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la mise sur le marché d'ABILIFY mais leur fréquence de survenue n'est pas connue :

Modifications du taux de certaines cellules sanguines ; battements de cœur anormaux, mort subite inexpliquée, attaque cardiaque ; réaction allergique (par exemple gonflement des lèvres, de la langue, de la face et de la gorge, démangeaisons, éruption cutanée) ; taux de sucre dans le sang élevé, l'apparition ou l'aggravation d'un diabète, acidocétose (cétone dans le sang et les urines) ou coma, taux de sodium sanguin faible ; prise ou perte de poids, anorexie ; nervosité, agitation, sensations d'anxiété, jeux d'argent excessifs ; pensées suicidaires, tentatives de suicide et suicide ; trouble de l'élocution, convulsions, syndrome sérotoninergique (réaction qui peut se traduire par des sentiments d'euphorie, une somnolence, une maladresse, une agitation, une sensation d'ébriété, une fièvre, des sueurs ou des contractures musculaires), association de fièvre, raideur musculaire, respiration rapide, sueurs, diminution de la conscience, brusques changements de la pression artérielle et du rythme cardiaque ; perte de connaissance, pression artérielle élevée, caillots sanguins dans les veines en particulier au niveau des jambes (les symptômes comprennent gonflement, douleur et rougeur de la jambe), qui peuvent migrer à travers les vaisseaux sanguins jusqu'aux poumons provoquant une douleur thoracique et des difficultés respiratoires (si vous constatez un de ces symptômes, demandez immédiatement un conseil médical) ; spasme des muscles du larynx, inhalation accidentelle de nourriture avec un risque de pneumonie, difficultés à avaler ; inflammation du pancréas ; insuffisance hépatique, inflammation du foie, coloration jaune de la peau et du blanc de l'œil, anomalie des paramètres biologiques hépatiques, gêne au niveau de l'abdomen et de l'estomac, diarrhée ; rash cutané et sensibilité à la lumière, perte inhabituelle des cheveux, sudation excessive ; raideurs ou crampes, douleur musculaire, faiblesse ; fuite urinaire involontaire, difficulté à uriner ; érection prolongée et/ou douloureuse ; difficulté à contrôler la température corporelle ou température excessive, douleur dans la poitrine et gonflement des mains, des chevilles ou des pieds.

Des adolescents âgés de 13 ans ou plus ont eu des effets indésirables qui étaient similaires en termes de fréquence et de nature à ceux des adultes, à l'exception de la somnolence, des tremblements incontrôlés et des mouvements saccadés, de l'agitation, et de la fatigue, qui étaient très fréquents (plus de 1 patient sur 10), mais aussi des douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen, de la sécheresse de la bouche, de l'augmentation du rythme cardiaque, de la prise de poids, de l'augmentation de l'appétit, des contractions musculaires, de mouvements incontrôlés des membres, et des sensations d'étourdissement qui étaient fréquents, en particulier quand le patient se levait d'une position allongée ou assise (plus de 1 patient sur 100).

Chez des personnes âgées souffrant de démence, des cas de décès ont été rapportés plus fréquemment lors de la prise d'aripiprazole. De plus, des cas d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire ("attaque") ont été rapportés.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, **veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.**

5. COMMENT CONSERVER ABILIFY

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser ABILIFY après la date de péremption mentionnée sur la boîte ou sur la plaquette thermoformée.

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères.
Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

Que contient ABILIFY

- La substance active est l'aripiprazole. Chaque comprimé orodispersible contient 10 mg d'aripiprazole.
- Les autres composants sont le silicate de calcium, la croscarmellose sodique, la crospovidone, le dioxyde de silicone, le xylitol, la cellulose microcristalline, l'aspartam, l'acésulfame potassique, l'arôme vanille, l'acide tartrique, le stéarate de magnésium, l'oxyde ferrique rouge (E172).

Qu'est-ce qu'ABILIFY et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés orodispersibles d'ABILIFY 10 mg sont ronds et roses, gravés "A" au dessus de "640" sur un côté et '10' sur l'autre côté.

Ils sont disponibles en plaquettes prédécoupées en dose unitaire dans des étuis de 14, 28 ou 49 comprimés orodispersibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de L'autorisation de mise sur le marché

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House, Highbridge Estate, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1LX - Royaume-Uni

Fabricant

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 340 2828

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: + 46 854 528 660

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: + 31 20 697 1901

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)69 170086-0

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: + 46 854 528 660

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: + 43 1 331 070

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

España

OTSUKA PHARMACEUTICAL, S.A.
Tel: + 34 93 550 01 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: + 351 21 00 45 900

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: + 33 (0)811 740 400

România

Lundbeck Export A/S Reprezentanta din România
Tel: + 40 21319 88 26

Ireland

Lundbeck (Ireland) Ltd
Tel: + 353 1 468 9800

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: + 39 02 00 63 27 10

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: + 46 854 528 660

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: + 46 854 528 660

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

Tel: + 44 (0)20 8756 3100

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Une information détaillée sur ce médicament est disponible sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu/>

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

ABILIFY 15 mg comprimés orodispersibles Aripiprazole

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Garder cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que ABILIFY et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ABILIFY
3. Comment prendre ABILIFY
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ABILIFY
6. Informations complémentaires

1. QU'EST-CE QUE ABILIFY ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

ABILIFY appartient à une famille de médicaments appelés antipsychotiques.

Il est utilisé chez les adultes et les adolescents âgés de 15 ans ou plus pour traiter une maladie caractérisée par des symptômes tels que le fait d'entendre, de voir ou de sentir des choses qui n'existent pas, d'avoir une suspicion inhabituelle, des croyances erronées, un discours et un comportement incohérents et un retrait affectif et social. Les personnes qui présentent cette maladie peuvent également se sentir déprimées, coupables, anxieuses ou tendues.

ABILIFY est utilisé chez les adultes et les adolescents âgés de 13 ans ou plus pour traiter des symptômes de type sentiment d'euphorie, une énergie excessive, une diminution du besoin de sommeil, le fait de parler trop vite avec une accélération des idées et parfois une irritabilité sévère. Chez l'adulte, il prévient également la survenue de ces symptômes chez les patients ayant répondu au traitement par ABILIFY.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ABILIFY

Ne prenez jamais ABILIFY

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'aripiprazole ou à l'un des autres composants contenus dans ABILIFY.

Faites attention avec ABILIFY

Avant de prendre ABILIFY, prévenez votre médecin si vous souffrez de

- Taux élevé de sucre dans le sang (se manifestant par des symptômes tels que soif excessive, urines abondantes, augmentation de l'appétit et sensation de faiblesse) ou antécédents familiaux de diabète
- Epilepsie
- Mouvements musculaires involontaires, irréguliers, en particulier au niveau de la face
- Maladies cardiovasculaires, antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire ("attaque"), pression artérielle anormale
- Caillots sanguins, ou antécédents familiaux de caillots sanguins, car les antipsychotiques ont été associés à la formation de caillots sanguins

- Antécédent de jeux d'argent excessifs

Si vous constatez une prise de poids, des mouvements anormaux, une somnolence gênant votre activité quotidienne habituelle, si vous rencontrez des difficultés pour avaler ou si vous présentez des symptômes allergiques, prévenez votre médecin.

Si vous êtes une personne âgée souffrant de démence (perte de la mémoire et d'autres capacités mentales) et si vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire ("attaque"), vous ou votre entourage soignant devez en informer votre médecin.

Informez immédiatement votre médecin si vous avez des pensées suicidaires ou d'autoagression. Des idées et des comportements suicidaires ont été rapportés pendant le traitement par aripiprazole.

Informez immédiatement votre médecin si vous souffrez de raideur musculaire ou d'inflexibilité avec une forte fièvre, sueurs, altération des facultés mentales, ou battements du cœur très rapides ou irréguliers.

Enfants et adolescents

ABILIFY ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent âgés de moins de 13 ans. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ABILIFY.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Médicaments réduisant la pression artérielle: ABILIFY peut augmenter l'effet des médicaments utilisés pour réduire la pression artérielle. Vous devez informer votre médecin si vous prenez un médicament contre l'hypertension artérielle.

La prise d'ABILIFY avec certains autres médicaments peut nécessiter un changement de votre dose d'ABILIFY. Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

- Médicaments correcteurs du rythme cardiaque
- Antidépresseurs ou médicaments à base de plantes utilisés pour traiter la dépression et l'anxiété
- Médicaments antifongiques
- Certains médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH
- Anticonvulsivants utilisés pour traiter l'épilepsie.

Médicaments augmentant le niveau de sérotonine : les triptans, le tramadol, le tryptophane, les ISRS (comme la paroxétine et la fluoxétine), les antidépresseurs tricycliques (comme la clomipramine, l'amitriptyline), la péthidine, le millepertuis et la venlafaxine. Ces médicaments augmentent le risque d'effets indésirables ; si vous présentez des symptômes inhabituels en prenant l'un de ces médicaments en même temps que ABILIFY, vous devez consulter votre médecin.

Aliments et boissons

ABILIFY peut se prendre pendant ou en dehors des repas.
L'alcool doit être évité lors de la prise d'ABILIFY.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas ABILIFY si vous êtes enceinte, sauf si vous en avez parlé à votre médecin.

Vous devez informer votre médecin le plus rapidement possible si vous êtes enceinte, si vous pensez que vous l'êtes ou si vous avez un désir de grossesse.

Les symptômes suivants peuvent apparaître chez les nouveau-nés dont les mères ont utilisé ABILIFY durant le dernier trimestre (les trois derniers mois de leur grossesse) : tremblement, raideur et/ou faiblesse musculaire, endormissement, agitation, problème de respiration et difficulté à s'alimenter. Si votre bébé développe l'un de ces symptômes, vous devez contacter votre médecin.

Vous devez informer immédiatement votre médecin si vous allaitez.

Si vous prenez ABILIFY, vous ne devez pas allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas ou n'utilisez pas certains outils ou machines avant de connaître l'effet qu'ABILIFY a sur vous.

Informations importantes concernant certains composants d'ABILIFY

Il convient de noter pour les patients qui ne peuvent pas prendre de phénylalanine qu'ABILIFY comprimés orodispersibles contient de l'aspartam, qui se transforme en phénylalanine. **Cela peut être nocif chez les patients présentant une phénylcétonurie.**

3. COMMENT PRENDRE ABILIFY

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Adultes :

- **La dose habituelle pour l'adulte est de 15 mg par jour en une seule prise.** Toutefois, votre médecin peut diminuer la dose ou l'augmenter jusqu'à 30 mg par jour maximum en une seule prise.

Utilisation chez les enfants et les adolescents :

- ABILIFY peut être débuté à une faible dose avec la forme solution buvable (liquide). La dose peut être augmentée graduellement afin d'atteindre **pour les adolescents la dose usuelle de 10 mg une fois par jour.** Cependant, votre médecin peut prescrire une dose plus faible ou plus élevée jusqu'au maximum de 30 mg une fois par jour.

Si vous avez l'impression que l'effet d'ABILIFY est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Efforcez-vous de prendre le comprimé orodispersible d'ABILIFY au même moment chaque jour. Vous pouvez prendre le comprimé avant, pendant ou après les repas.

N'ouvrir la plaquette qu'au moment de l'administration. Pour retirer un comprimé, ouvrir le carton et retirer l'aluminium de la plaquette pour voir apparaître le comprimé. Ne pas pousser le comprimé à travers l'aluminium car cela pourrait endommager le comprimé. Immédiatement après avoir ouvert la plaquette, retirer le comprimé, après s'être assuré d'avoir les mains sèches, et placer le comprimé orodispersible sur la langue. Le comprimé se dissout rapidement dans la salive. Le comprimé orodispersible peut être pris avec ou sans liquide.

Vous pouvez également dissoudre le comprimé dans l'eau et boire la suspension.

Même si vous vous sentez mieux, ne changez pas la dose ou n'arrêtez pas de prendre votre traitement par ABILIFY sans avoir préalablement consulté votre médecin.

Si vous avez pris plus d'ABILIFY que vous n'auriez dû

Si vous vous rendez compte que vous avez pris plus de comprimés d'ABILIFY que ce que votre médecin vous a prescrit (ou si quelqu'un d'autre a pris quelques-uns de vos comprimés d'ABILIFY), contactez immédiatement votre médecin. Si vous n'arrivez pas à joindre votre médecin, allez à l'hôpital le plus proche et apportez la boîte avec vous.

Si vous oubliez de prendre ABILIFY

Si vous avez oublié une dose, prenez-la aussitôt que vous vous en rendez compte mais ne prenez pas deux doses le même jour.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, ABILIFY peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La fréquence des éventuels effets indésirables listés ci-dessous est définie selon la convention suivante :

très fréquent :	affecte plus de 1 patient sur 10
fréquent :	affecte 1 à 10 patients sur 100
peu fréquent :	affecte 1 à 10 patients sur 1000
rare :	affecte 1 à 10 patients sur 10 000
très rare :	affecte moins de 1 patient sur 10 000
pas connue :	la fréquence ne peut pas être connue à partir des données disponibles

Effets indésirables fréquents : mouvements brefs et saccadés involontaires, maux de tête, sensation de fatigue, nausées, vomissements, sensation de gêne au niveau de l'estomac, constipation, augmentation de production de salive, étourdissements, troubles du sommeil, agitation, sensations d'anxiété, somnolence, tremblement et troubles de la vue.

Effets indésirables peu fréquents : certaines personnes peuvent éprouver une sensation de vertige, en particulier en passant d'une position assise ou allongée à la position debout, ou peuvent ressentir une accélération du rythme cardiaque.

Certains patients peuvent se sentir déprimés.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la mise sur le marché d'ABILIFY mais leur fréquence de survenue n'est pas connue :

Modifications du taux de certaines cellules sanguines ; battements de cœur anormaux, mort subite inexpliquée, attaque cardiaque ; réaction allergique (par exemple gonflement des lèvres, de la langue, de la face et de la gorge, démangeaisons, éruption cutanée) ; taux de sucre dans le sang élevé, l'apparition ou l'aggravation d'un diabète, acidocétose (cétone dans le sang et les urines) ou coma, taux de sodium sanguin faible ; prise ou perte de poids, anorexie ; nervosité, agitation, sensations d'anxiété, jeux d'argent excessifs ; pensées suicidaires, tentatives de suicide et suicide ; trouble de l'élocution, convulsions, syndrome sérotoninergique (réaction qui peut se traduire par des sentiments d'euphorie, une somnolence, une maladresse, une agitation, une sensation d'ébriété, une fièvre, des sueurs ou des contractures musculaires), association de fièvre, raideur musculaire, respiration rapide, sueurs, diminution de la conscience, brusques changements de la pression artérielle et du rythme cardiaque ; perte de connaissance, pression artérielle élevée, caillots sanguins dans les veines en particulier au niveau des jambes (les symptômes comprennent gonflement, douleur et rougeur de la jambe), qui peuvent migrer à travers les vaisseaux sanguins jusqu'aux poumons provoquant une douleur thoracique et des difficultés respiratoires (si vous constatez un de ces symptômes, demandez immédiatement un conseil médical) ; spasme des muscles du larynx, inhalation accidentelle de nourriture avec un risque de pneumonie, difficultés à avaler ; inflammation du pancréas ; insuffisance hépatique, inflammation du foie, coloration jaune de la peau et du blanc de l'œil, anomalie des paramètres biologiques hépatiques, gêne au niveau de l'abdomen et de l'estomac, diarrhée ; rash cutané et sensibilité à la lumière, perte inhabituelle des cheveux, sudation excessive ; raideurs ou crampes, douleur musculaire, faiblesse ; fuite urinaire involontaire, difficulté à uriner ; érection prolongée et/ou douloureuse ; difficulté à contrôler la température corporelle ou température excessive, douleur dans la poitrine et gonflement des mains, des chevilles ou des pieds.

Des adolescents âgés de 13 ans ou plus ont eu des effets indésirables qui étaient similaires en termes de fréquence et de nature à ceux des adultes, à l'exception de la somnolence, des tremblements incontrôlés et des mouvements saccadés, de l'agitation, et de la fatigue, qui étaient très fréquents (plus de 1 patient sur 10), mais aussi des douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen, de la sécheresse de la bouche, de l'augmentation du rythme cardiaque, de la prise de poids, de l'augmentation de l'appétit, des contractions musculaires, de mouvements incontrôlés des membres, et des sensations d'étourdissement qui étaient fréquents, en particulier quand le patient se levait d'une position allongée ou assise (plus de 1 patient sur 100).

Chez des personnes âgées souffrant de démence, des cas de décès ont été rapportés plus fréquemment lors de la prise d'aripiprazole. De plus, des cas d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire ("attaque") ont été rapportés.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, **veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.**

5. COMMENT CONSERVER ABILIFY

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser ABILIFY après la date de péremption mentionnée sur la boîte ou sur la plaquette thermoformée.

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères.
Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

Que contient ABILIFY

- La substance active est l'aripiprazole. Chaque comprimé orodispersible contient 15 mg d'aripiprazole.
- Les autres composants sont le silicate de calcium, la croscarmellose sodique, la crospovidone, le dioxyde de silicone, le xylitol, la cellulose microcristalline, l'aspartam, l'acésulfame potassique, l'arôme vanille, l'acide tartrique, le stéarate de magnésium, l'oxyde ferrique jaune (E172).

Qu'est-ce qu'ABILIFY et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés orodispersibles d'ABILIFY 15 mg sont ronds et jaunes, gravés "A" au dessus de "641" sur un côté et '15' sur l'autre côté.

Ils sont disponibles en plaquettes prédécoupées en dose unitaire dans des étuis de 14, 28 ou 49 comprimés orodispersibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de L'autorisation de mise sur le marché

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House, Highbridge Estate, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1LX - Royaume-Uni

Fabricant

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 340 2828

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: + 46 854 528 660

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: + 31 20 697 1901

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)69 170086-0

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: + 46 854 528 660

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: + 43 1 331 070

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

España

OTSUKA PHARMACEUTICAL, S.A.
Tel: + 34 93 550 01 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: + 351 21 00 45 900

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: + 33 (0)811 740 400

România

Lundbeck Export A/S Reprezentanta din România
Tel: + 40 21319 88 26

Ireland

Lundbeck (Ireland) Ltd
Tel: + 353 1 468 9800

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: + 39 02 00 63 27 10

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: + 46 854 528 660

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: + 46 854 528 660

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

Tel: + 44 (0)20 8756 3100

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Une information détaillée sur ce médicament est disponible sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu/>

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

ABILIFY 30 mg comprimés orodispersibles Aripiprazole

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Garder cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que ABILIFY et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ABILIFY
3. Comment prendre ABILIFY
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ABILIFY
6. Informations complémentaires

1. QU'EST-CE QUE ABILIFY ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

ABILIFY appartient à une famille de médicaments appelés antipsychotiques.

Il est utilisé chez les adultes et les adolescents âgés de 15 ans ou plus pour traiter une maladie caractérisée par des symptômes tels que le fait d'entendre, de voir ou de sentir des choses qui n'existent pas, d'avoir une suspicion inhabituelle, des croyances erronées, un discours et un comportement incohérents et un retrait affectif et social. Les personnes qui présentent cette maladie peuvent également se sentir déprimées, coupables, anxieuses ou tendues.

ABILIFY est utilisé chez les adultes et les adolescents âgés de 13 ans ou plus pour traiter des symptômes de type sentiment d'euphorie, une énergie excessive, une diminution du besoin de sommeil, le fait de parler trop vite avec une accélération des idées et parfois une irritabilité sévère. Chez l'adulte, il prévient également la survenue de ces symptômes chez les patients ayant répondu au traitement par ABILIFY.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ABILIFY

Ne prenez jamais ABILIFY

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'aripiprazole ou à l'un des autres composants contenus dans ABILIFY.

Faites attention avec ABILIFY

Avant de prendre ABILIFY, prévenez votre médecin si vous souffrez de

- Taux élevé de sucre dans le sang (se manifestant par des symptômes tels que soif excessive, urines abondantes, augmentation de l'appétit et sensation de faiblesse) ou antécédents familiaux de diabète
- Epilepsie
- Mouvements musculaires involontaires, irréguliers, en particulier au niveau de la face
- Maladies cardiovasculaires, antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire ("attaque"), pression artérielle anormale
- Caillots sanguins, ou antécédents familiaux de caillots sanguins, car les antipsychotiques ont été associés à la formation de caillots sanguins

- Antécédent de jeux d'argent excessifs

Si vous constatez une prise de poids, des mouvements anormaux, une somnolence gênant votre activité quotidienne habituelle, si vous rencontrez des difficultés pour avaler ou si vous présentez des symptômes allergiques, prévenez votre médecin.

Si vous êtes une personne âgée souffrant de démence (perte de la mémoire et d'autres capacités mentales) et si vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire ("attaque"), vous ou votre entourage soignant devez en informer votre médecin.

Informez immédiatement votre médecin si vous avez des pensées suicidaires ou d'autoagression. Des idées et des comportements suicidaires ont été rapportés pendant le traitement par aripiprazole.

Informez immédiatement votre médecin si vous souffrez de raideur musculaire ou d'inflexibilité avec une forte fièvre, sueurs, altération des facultés mentales, ou battements du cœur très rapides ou irréguliers.

Enfants et adolescents

ABILIFY ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent âgés de moins de 13 ans. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ABILIFY.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Médicaments réduisant la pression artérielle: ABILIFY peut augmenter l'effet des médicaments utilisés pour réduire la pression artérielle. Vous devez informer votre médecin si vous prenez un médicament contre l'hypertension artérielle.

La prise d'ABILIFY avec certains autres médicaments peut nécessiter un changement de votre dose d'ABILIFY. Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

- Médicaments correcteurs du rythme cardiaque
- Antidépresseurs ou médicaments à base de plantes utilisés pour traiter la dépression et l'anxiété
- Médicaments antifongiques
- Certains médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH
- Anticonvulsivants utilisés pour traiter l'épilepsie.

Médicaments augmentant le niveau de sérotonine : les triptans, le tramadol, le tryptophane, les ISRS (comme la paroxétine et la fluoxétine), les antidépresseurs tricycliques (comme la clomipramine, l'amitriptyline), la péthidine, le millepertuis et la venlafaxine. Ces médicaments augmentent le risque d'effets indésirables ; si vous présentez des symptômes inhabituels en prenant l'un de ces médicaments en même temps que ABILIFY, vous devez consulter votre médecin.

Aliments et boissons

ABILIFY peut se prendre pendant ou en dehors des repas.
L'alcool doit être évité lors de la prise d'ABILIFY.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas ABILIFY si vous êtes enceinte, sauf si vous en avez parlé à votre médecin.

Vous devez informer votre médecin le plus rapidement possible si vous êtes enceinte, si vous pensez que vous l'êtes ou si vous avez un désir de grossesse.

Les symptômes suivants peuvent apparaître chez les nouveau-nés dont les mères ont utilisé ABILIFY durant le dernier trimestre (les trois derniers mois de leur grossesse) : tremblement, raideur et/ou faiblesse musculaire, endormissement, agitation, problème de respiration et difficulté à s'alimenter. Si votre bébé développe l'un de ces symptômes, vous devez contacter votre médecin.

Vous devez informer immédiatement votre médecin si vous allaitez.

Si vous prenez ABILIFY, vous ne devez pas allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas ou n'utilisez pas certains outils ou machines avant de connaître l'effet qu'ABILIFY a sur vous.

Informations importantes concernant certains composants d'ABILIFY

Il convient de noter pour les patients qui ne peuvent pas prendre de phénylalanine qu'ABILIFY comprimés orodispersibles contient de l'aspartam, qui se transforme en phénylalanine. **Cela peut être nocif chez les patients présentant une phénylcétonurie.**

3. COMMENT PRENDRE ABILIFY

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Adultes :

- **La dose habituelle pour l'adulte est de 15 mg par jour en une seule prise.** Toutefois, votre médecin peut diminuer la dose ou l'augmenter jusqu'à 30 mg par jour maximum en une seule prise.

Utilisation chez les enfants et les adolescents :

- ABILIFY peut être débuté à une faible dose avec la forme solution buvable (liquide). La dose peut être augmentée graduellement afin d'atteindre **pour les adolescents la dose usuelle de 10 mg une fois par jour.** Cependant, votre médecin peut prescrire une dose plus faible ou plus élevée jusqu'au maximum de 30 mg une fois par jour.

Si vous avez l'impression que l'effet d'ABILIFY est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Efforcez-vous de prendre le comprimé orodispersible d'ABILIFY au même moment chaque jour. Vous pouvez prendre le comprimé avant, pendant ou après les repas.

N'ouvrir la plaquette qu'au moment de l'administration. Pour retirer un comprimé, ouvrir le carton et retirer l'aluminium de la plaquette pour voir apparaître le comprimé. Ne pas pousser le comprimé à travers l'aluminium car cela pourrait endommager le comprimé. Immédiatement après avoir ouvert la plaquette, retirer le comprimé, après s'être assuré d'avoir les mains sèches, et placer le comprimé orodispersible sur la langue. Le comprimé se dissout rapidement dans la salive. Le comprimé orodispersible peut être pris avec ou sans liquide.

Vous pouvez également dissoudre le comprimé dans l'eau et boire la suspension.

Même si vous vous sentez mieux, ne changez pas la dose ou n'arrêtez pas de prendre votre traitement par ABILIFY sans avoir préalablement consulté votre médecin.

Si vous avez pris plus d'ABILIFY que vous n'auriez dû

Si vous vous rendez compte que vous avez pris plus de comprimés d'ABILIFY que ce que votre médecin vous a prescrit (ou si quelqu'un d'autre a pris quelques-uns de vos comprimés d'ABILIFY), contactez immédiatement votre médecin. Si vous n'arrivez pas à joindre votre médecin, allez à l'hôpital le plus proche et apportez la boîte avec vous.

Si vous oubliez de prendre ABILIFY

Si vous avez oublié une dose, prenez-la aussitôt que vous vous en rendez compte mais ne prenez pas deux doses le même jour.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, ABILIFY peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La fréquence des éventuels effets indésirables listés ci-dessous est définie selon la convention suivante :

très fréquent :	affecte plus de 1 patient sur 10
fréquent :	affecte 1 à 10 patients sur 100
peu fréquent :	affecte 1 à 10 patients sur 1000
rare :	affecte 1 à 10 patients sur 10 000
très rare :	affecte moins de 1 patient sur 10 000
pas connue :	la fréquence ne peut pas être connue à partir des données disponibles

Effets indésirables fréquents : mouvements brefs et saccadés involontaires, maux de tête, sensation de fatigue, nausées, vomissements, sensation de gêne au niveau de l'estomac, constipation, augmentation de production de salive, étourdissements, troubles du sommeil, agitation, sensations d'anxiété, somnolence, tremblement et troubles de la vue.

Effets indésirables peu fréquents : certaines personnes peuvent éprouver une sensation de vertige, en particulier en passant d'une position assise ou allongée à la position debout, ou peuvent ressentir une accélération du rythme cardiaque.

Certains patients peuvent se sentir déprimés.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la mise sur le marché d'ABILIFY mais leur fréquence de survenue n'est pas connue :

Modifications du taux de certaines cellules sanguines ; battements de cœur anormaux, mort subite inexpliquée, attaque cardiaque ; réaction allergique (par exemple gonflement des lèvres, de la langue, de la face et de la gorge, démangeaisons, éruption cutanée) ; taux de sucre dans le sang élevé, l'apparition ou l'aggravation d'un diabète, acidocétose (cétone dans le sang et les urines) ou coma, taux de sodium sanguin faible ; prise ou perte de poids, anorexie ; nervosité, agitation, sensations d'anxiété, jeux d'argent excessifs ; pensées suicidaires, tentatives de suicide et suicide ; trouble de l'élocution, convulsions, syndrome sérotoninergique (réaction qui peut se traduire par des sentiments d'euphorie, une somnolence, une maladresse, une agitation, une sensation d'ébriété, une fièvre, des sueurs ou des contractures musculaires), association de fièvre, raideur musculaire, respiration rapide, sueurs, diminution de la conscience, brusques changements de la pression artérielle et du rythme cardiaque ; perte de connaissance, pression artérielle élevée, caillots sanguins dans les veines en particulier au niveau des jambes (les symptômes comprennent gonflement, douleur et rougeur de la jambe), qui peuvent migrer à travers les vaisseaux sanguins jusqu'aux poumons provoquant une douleur thoracique et des difficultés respiratoires (si vous constatez un de ces symptômes, demandez immédiatement un conseil médical) ; spasme des muscles du larynx, inhalation accidentelle de nourriture avec un risque de pneumonie, difficultés à avaler ; inflammation du pancréas ; insuffisance hépatique, inflammation du foie, coloration jaune de la peau et du blanc de l'œil, anomalie des paramètres biologiques hépatiques, gêne au niveau de l'abdomen et de l'estomac, diarrhée ; rash cutané et sensibilité à la lumière, perte inhabituelle des cheveux, sudation excessive ; raideurs ou crampes, douleur musculaire, faiblesse ; fuite urinaire involontaire, difficulté à uriner ; érection prolongée et/ou douloureuse ; difficulté à contrôler la température corporelle ou température excessive, douleur dans la poitrine et gonflement des mains, des chevilles ou des pieds.

Des adolescents âgés de 13 ans ou plus ont eu des effets indésirables qui étaient similaires en termes de fréquence et de nature à ceux des adultes, à l'exception de la somnolence, des tremblements incontrôlés et des mouvements saccadés, de l'agitation, et de la fatigue, qui étaient très fréquents (plus de 1 patient sur 10), mais aussi des douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen, de la sécheresse de la bouche, de l'augmentation du rythme cardiaque, de la prise de poids, de l'augmentation de l'appétit, des contractions musculaires, de mouvements incontrôlés des membres, et des sensations d'étourdissement qui étaient fréquents, en particulier quand le patient se levait d'une position allongée ou assise (plus de 1 patient sur 100).

Chez des personnes âgées souffrant de démence, des cas de décès ont été rapportés plus fréquemment lors de la prise d'aripiprazole. De plus, des cas d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire ("attaque") ont été rapportés.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, **veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.**

5. COMMENT CONSERVER ABILIFY

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser ABILIFY après la date de péremption mentionnée sur la boîte ou sur la plaquette thermoformée.

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères.
Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

Que contient ABILIFY

- La substance active est l'aripiprazole. Chaque comprimé orodispersible contient 30 mg d'aripiprazole.
- Les autres composants sont le silicate de calcium, la croscarmellose sodique, la crospovidone, le dioxyde de silicone, le xylitol, la cellulose microcristalline, l'aspartam, l'acésulfame potassique, l'arôme vanille, l'acide tartrique, le stéarate de magnésium, l'oxyde ferrique rouge (E172).

Qu'est-ce qu'ABILIFY et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés orodispersibles d'ABILIFY 30 mg sont ronds et roses, gravés "A" au dessus de "643" sur un côté et '30' sur l'autre côté.

Ils sont disponibles en plaquettes prédécoupées en dose unitaire dans des étuis de 14, 28 ou 49 comprimés orodispersibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de L'autorisation de mise sur le marché

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House, Highbridge Estate, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1LX - Royaume-Uni

Fabricant

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 340 2828

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: + 46 854 528 660

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: + 31 20 697 1901

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)69 170086-0

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: + 46 854 528 660

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: + 43 1 331 070

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

España

OTSUKA PHARMACEUTICAL, S.A.
Tel: + 34 93 550 01 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: + 351 21 00 45 900

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: + 33 (0)811 740 400

România

Lundbeck Export A/S Reprezentanta din România
Tel: + 40 21319 88 26

Ireland

Lundbeck (Ireland) Ltd
Tel: + 353 1 468 9800

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: + 39 02 00 63 27 10

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: + 46 854 528 660

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: + 46 854 528 660

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

Tel: + 44 (0)20 8756 3100

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Une information détaillée sur ce médicament est disponible sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu/>

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

ABILIFY 1 mg/ml solution buvable Aripiprazole

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Garder cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que ABILIFY et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ABILIFY
3. Comment prendre ABILIFY
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ABILIFY
6. Informations complémentaires

1. QU'EST-CE QUE ABILIFY ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

ABILIFY appartient à une famille de médicaments appelés antipsychotiques.

Il est utilisé chez les adultes et les adolescents âgés de 15 ans ou plus pour traiter une maladie caractérisée par des symptômes tels que le fait d'entendre, de voir ou de sentir des choses qui n'existent pas, d'avoir une suspicion inhabituelle, des croyances erronées, un discours et un comportement incohérents et un retrait affectif et social. Les personnes qui présentent cette maladie peuvent également se sentir déprimées, coupables, anxieuses ou tendues.

ABILIFY est utilisé chez les adultes et les adolescents âgés de 13 ans ou plus pour traiter des symptômes de type sentiment d'euphorie, une énergie excessive, une diminution du besoin de sommeil, le fait de parler trop vite avec une accélération des idées et parfois une irritabilité sévère. Chez l'adulte, il prévient également la survenue de ces symptômes chez les patients ayant répondu au traitement par ABILIFY.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ABILIFY

Ne prenez jamais ABILIFY

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'aripiprazole ou à l'un des autres composants contenus dans ABILIFY.

Faites attention avec ABILIFY

Avant de prendre ABILIFY, prévenez votre médecin si vous souffrez de

- Taux élevé de sucre dans le sang (se manifestant par des symptômes tels que soif excessive, urines abondantes, augmentation de l'appétit et sensation de faiblesse) ou antécédents familiaux de diabète
- Epilepsie
- Mouvements musculaires involontaires, irréguliers, en particulier au niveau de la face
- Maladies cardiovasculaires, antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire ("attaque"), pression artérielle anormale
- Caillots sanguins, ou antécédents familiaux de caillots sanguins, car les antipsychotiques ont été associés à la formation de caillots sanguins

- Antécédent de jeux d'argent excessifs

Si vous constatez une prise de poids, des mouvements anormaux, une somnolence gênant votre activité quotidienne habituelle, si vous rencontrez des difficultés pour avaler ou si vous présentez des symptômes allergiques, prévenez votre médecin.

Si vous êtes une personne âgée souffrant de démence (perte de la mémoire et d'autres capacités mentales) et si vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire ("attaque"), vous ou votre entourage soignant devez en informer votre médecin.

Informez immédiatement votre médecin si vous avez des pensées suicidaires ou d'autoagression. Des idées et des comportements suicidaires ont été rapportés pendant le traitement par aripiprazole.

Informez immédiatement votre médecin si vous souffrez de raideur musculaire ou d'inflexibilité avec une forte fièvre, sueurs, altération des facultés mentales, ou battements du cœur très rapides ou irréguliers.

Enfants et adolescents

ABILIFY ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent âgés de moins de 13 ans. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ABILIFY.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Médicaments réduisant la pression artérielle: ABILIFY peut augmenter l'effet des médicaments utilisés pour réduire la pression artérielle. Vous devez informer votre médecin si vous prenez un médicament contre l'hypertension artérielle.

La prise d'ABILIFY avec certains autres médicaments peut nécessiter un changement de votre dose d'ABILIFY. Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

- Médicaments correcteurs du rythme cardiaque
- Antidépresseurs ou médicaments à base de plantes utilisés pour traiter la dépression et l'anxiété
- Médicaments antifongiques
- Certains médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH
- Anticonvulsivants utilisés pour traiter l'épilepsie.

Médicaments augmentant le niveau de sérotonine : les triptans, le tramadol, le tryptophane, les ISRS (comme la paroxétine et la fluoxétine), les antidépresseurs tricycliques (comme la clomipramine, l'amitriptyline), la péthidine, le millepertuis et la venlafaxine. Ces médicaments augmentent le risque d'effets indésirables ; si vous présentez des symptômes inhabituels en prenant l'un de ces médicaments en même temps que ABILIFY, vous devez consulter votre médecin.

Aliments et boissons

ABILIFY peut se prendre pendant ou en dehors des repas. Toutefois, la solution buvable ne doit pas être diluée dans d'autres liquides ni mélangée avec d'autres aliments avant de la prendre. L'alcool doit être évité lors de la prise d'ABILIFY.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas ABILIFY si vous êtes enceinte, sauf si vous en avez parlé à votre médecin.

Vous devez informer votre médecin le plus rapidement possible si vous êtes enceinte, si vous pensez que vous l'êtes ou si vous avez un désir de grossesse.

Les symptômes suivants peuvent apparaître chez les nouveau-nés dont les mères ont utilisé ABILIFY durant le dernier trimestre (les trois derniers mois de leur grossesse) : tremblement, raideur et/ou faiblesse musculaire, endormissement, agitation, problème de respiration et difficulté à s'alimenter. Si votre bébé développe l'un de ces symptômes, vous devez contacter votre médecin.

Vous devez informer immédiatement votre médecin si vous allaitez.

Si vous prenez ABILIFY, vous ne devez pas allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas ou n'utilisez pas certains outils ou machines avant de connaître l'effet qu'ABILIFY a sur vous.

Informations importantes concernant certains composants d'ABILIFY

Chaque ml d'ABILIFY solution buvable contient 200 mg de fructose et 400 mg de glucose. Si vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre docteur avant de prendre ce médicament.

Parahydroxybenzoates: ils peuvent entraîner des réactions allergiques (pouvant être retardées).

3. COMMENT PRENDRE ABILIFY

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Adultes :

- **La dose habituelle pour l'adulte est de 15 ml de solution par jour (correspondant à 15 mg d'aripiprazole) en une seule prise.** Toutefois, votre médecin peut diminuer la dose ou l'augmenter jusqu'à 30 mg par jour maximum (soit 30 ml) en une seule prise.

Utilisation chez les enfants et les adolescents :

- ABILIFY peut être débuté à une faible dose avec la forme solution buvable (liquide). La dose peut être augmentée graduellement afin d'atteindre **pour les adolescents la dose usuelle de 10 mg une fois par jour.** Cependant, votre médecin peut prescrire une dose plus faible ou plus élevée jusqu'au maximum de 30 mg une fois par jour.

La dose de solution buvable d'ABILIFY doit être mesurée en utilisant le système doseur gradué ou le bouchon doseur gradué à 2 ml fourni dans la boîte.

Si vous avez l'impression que l'effet d'ABILIFY est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Efforcez-vous de prendre la solution buvable d'ABILIFY au même moment chaque jour. Vous pouvez la prendre avant, pendant ou après les repas. Toutefois, vous ne devez pas la diluer dans d'autres liquides ni la mélanger avec d'autres aliments avant de prendre la solution buvable d'ABILIFY.

Même si vous vous sentez mieux, ne changez pas la dose ou n'arrêtez pas de prendre votre traitement par ABILIFY sans avoir préalablement consulté votre médecin.

Si vous avez pris plus d'ABILIFY que vous n'auriez dû

Si vous vous rendez compte que vous avez pris plus d'ABILIFY solution buvable que ce que votre médecin vous a prescrit (ou si quelqu'un d'autre a pris votre traitement par ABILIFY solution buvable), contactez immédiatement votre médecin. Si vous n'arrivez pas à joindre votre médecin, allez à l'hôpital le plus proche et apportez la boîte avec vous.

Si vous oubliez de prendre ABILIFY

Si vous avez oublié une dose, prenez-la aussitôt que vous vous en rendez compte mais ne prenez pas deux doses le même jour.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, ABILIFY peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La fréquence des éventuels effets indésirables listés ci-dessous est définie selon la convention suivante :

très fréquent :	affecte plus de 1 patient sur 10
fréquent :	affecte 1 à 10 patients sur 100
peu fréquent :	affecte 1 à 10 patients sur 1000
rare :	affecte 1 à 10 patients sur 10 000
très rare :	affecte moins de 1 patient sur 10 000
pas connue :	la fréquence ne peut pas être connue à partir des données disponibles

Effets indésirables fréquents : mouvements brefs et saccadés involontaires, maux de tête, sensation de fatigue, nausées, vomissements, sensation de gêne au niveau de l'estomac, constipation, augmentation de production de salive, étourdissements, troubles du sommeil, agitation, sensations d'anxiété, somnolence, tremblement et troubles de la vue.

Effets indésirables peu fréquents : certaines personnes peuvent éprouver une sensation de vertige, en particulier en passant d'une position assise ou allongée à la position debout, ou peuvent ressentir une accélération du rythme cardiaque. Certains patients peuvent se sentir déprimés.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la mise sur le marché d'ABILIFY mais leur fréquence de survenue n'est pas connue :

Modifications du taux de certaines cellules sanguines ; battements de cœur anormaux, mort subite inexplicée, attaque cardiaque ; réaction allergique (par exemple gonflement des lèvres, de la langue, de la face et de la gorge, démangeaisons, éruption cutanée) ; taux de sucre dans le sang élevé, l'apparition ou l'aggravation d'un diabète, acidocétose (cétone dans le sang et les urines) ou coma, taux de sodium sanguin faible ; prise ou perte de poids, anorexie ; nervosité, agitation ; sensations d'anxiété, jeux d'argent excessifs ; pensées suicidaires, tentatives de suicide et suicide, trouble de l'élocution, convulsions, syndrome sérotoninergique (réaction qui peut se traduire par des sentiments d'euphorie, une somnolence, une maladresse, une agitation, une sensation d'ébriété, une fièvre, des sueurs ou des contractures musculaires), association de fièvre, raideur musculaire, respiration rapide, sueurs, diminution de la conscience, brusques changements de la pression artérielle et du rythme cardiaque, perte de connaissance, pression artérielle élevée, caillots sanguins dans les veines en particulier au niveau des jambes (les symptômes comprennent gonflement, douleur et rougeur de la jambe), qui peuvent migrer à travers les vaisseaux sanguins jusqu'aux poumons provoquant une douleur thoracique et des difficultés respiratoires (si vous constatez un de ces symptômes, demandez immédiatement un conseil médical) ; spasme des muscles du larynx, inhalation accidentelle de nourriture avec un risque de pneumonie, difficultés à avaler ; inflammation du pancréas ; insuffisance hépatique, inflammation du foie, coloration jaune de la peau et du blanc de l'œil, anomalie des paramètres biologiques hépatiques, gêne au niveau de l'abdomen et de l'estomac, diarrhée ; rash cutané et sensibilité à la lumière, perte inhabituelle des cheveux, sudation excessive ; raideurs ou crampes, douleur musculaire, faiblesse ; fuite urinaire involontaire, difficulté à uriner ; érection prolongée et/ou douloureuse ; difficulté à contrôler la température corporelle ou température excessive, douleur dans la poitrine et gonflement des mains, des chevilles ou des pieds.

Des adolescents âgés de 13 ans ou plus ont eu des effets indésirables qui étaient similaires en termes de fréquence et de nature à ceux des adultes, à l'exception de la somnolence, des tremblements incontrôlés et des mouvements saccadés, de l'agitation, et de la fatigue, qui étaient très fréquents (plus de 1 patient sur 10), mais aussi des douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen, de la sécheresse

de la bouche, de l'augmentation du rythme cardiaque, de la prise de poids, de l'augmentation de l'appétit, des contractions musculaires, de mouvements incontrôlés des membres, et des sensations d'étourdissement qui étaient fréquents, en particulier quand le patient se levait d'une position allongée ou assise (plus de 1 patient sur 100).

Chez des personnes âgées souffrant de démence, des cas de décès ont été rapportés plus fréquemment lors de la prise d'aripiprazole. De plus, des cas d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire ("attaque") ont été rapportés.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, **veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.**

5. COMMENT CONSERVER ABILIFY

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser ABILIFY après la date de péremption mentionnée sur le flacon et sur la boîte.

Pas de précautions particulières de conservation.

A utiliser dans les 6 mois après première ouverture.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères.

Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

Que contient ABILIFY

- La substance active est l'aripiprazole. Chaque ml contient 1 mg d'aripiprazole.
- Les autres composants sont l'édétate de sodium, le fructose, la glycérine, l'acide lactique, le parahydroxybenzoate de méthyle (E218), le propylène glycol, le parahydroxybenzoate de propyle (E216), l'hydroxyde de sodium, le glucose, l'eau purifiée et un arôme orange naturel avec d'autres arômes naturels.

Qu'est-ce qu'ABILIFY et contenu de l'emballage extérieur

ABILIFY 1 mg/ml solution buvable est une solution limpide, incolore à jaune claire, conditionné en flacon de 50, 150 ou 480 ml fermé par un bouchon à fermeture de sécurité enfant en polypropylène. Chaque boîte contient un flacon et contient à la fois un système doseur gradué en polypropylène et un bouchon doseur gradué en polypropylène à faible densité en polyéthylène.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de L'autorisation de mise sur le marché

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House, Highbridge Estate, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1LX - Royaume-Uni

Fabricant

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 340 2828

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: + 46 854 528 660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)69 170086-0

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Lundbeck Austria GmbH
Tel: + 372 6827 400

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

OTSUKA PHARMACEUTICAL, S.A.
Tel: + 34 93 550 01 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: + 33 (0)811 740 400

Ireland

Lundbeck (Ireland) Ltd
Tel: + 353 1 468 9800

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: + 39 02 00 63 27 10

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd
Tel: + 371 67 50 21 85

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: + 31 20 697 1901

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: + 46 854 528 660

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: + 43 1 331 070

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: + 351 21 00 45 900

România

Lundbeck Export A/S Reprezentanta din România
Tel: + 40 21319 88 26

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: + 46 854 528 660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: + 46 854 528 660

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd
Tel: + 44 (0)20 8756 3100

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Tel: + 370 5 2790 762

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Une information détaillée sur ce médicament est disponible sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu/>

NOTICE: INFORMATION DE L'UTILISATEUR

ABILIFY 7,5 mg/ml solution injectable aripiprazole

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Garder cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que ABILIFY et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ABILIFY
3. Comment utiliser ABILIFY
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ABILIFY
6. Informations complémentaires

1. QU'EST-CE QUE ABILIFY ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

ABILIFY appartient à une famille de médicaments appelés antipsychotiques.

ABILIFY solution injectable est utilisé pour traiter rapidement les symptômes d'agitation et l'anxiété qui peuvent survenir dans une maladie caractérisée par des symptômes tels que :

- le fait d'entendre, de voir ou de sentir des choses qui n'existent pas, d'avoir une suspicion inhabituelle, des croyances erronées, un discours et un comportement incohérents et un retrait affectif et social. Les personnes qui présentent cette maladie peuvent également se sentir déprimées, coupables, anxieuses ou tendues.
- un sentiment d'euphorie, une énergie excessive, une diminution du besoin de sommeil, le fait de parler trop vite avec une accélération des idées et parfois une irritabilité sévère.

ABILIFY solution injectable est administré lorsque le traitement par des formes galéniques orales d'ABILIFY ne sont pas adaptées. Votre médecin remplacera votre traitement par ABILIFY comprimés, ABILIFY comprimés orodispersibles ou ABILIFY solution buvable dès que ce sera approprié.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ABILIFY

N'utilisez jamais ABILIFY

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'aripiprazole ou à l'un des autres composants contenus dans ABILIFY.

Faites attention avec ABILIFY

Avant de prendre ABILIFY, prévenez votre médecin si vous souffrez de

- Taux élevé de sucre dans le sang (se manifestant par des symptômes tels que soif excessive, urines abondantes, augmentation de l'appétit et sensation de faiblesse) ou antécédents familiaux de diabète
- Epilepsie
- Mouvements musculaires involontaires, irréguliers, en particulier au niveau de la face

- Maladies cardiovasculaires, antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire ("attaque"), pression artérielle anormale
- Caillots sanguins, ou antécédents familiaux de caillots sanguins, car les antipsychotiques ont été associés à la formation de caillots sanguins
- Antécédent de jeux d'argent excessifs

Si vous constatez une prise de poids, des mouvements anormaux, une somnolence gênant votre activité quotidienne habituelle, si vous rencontrez des difficultés pour avaler ou si vous présentez des symptômes allergiques, prévenez votre médecin.

Si vous êtes une personne âgée souffrant de démence (perte de la mémoire et d'autres capacités mentales) et si vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire ("attaque"), vous ou votre entourage soignant devez en informer votre médecin.

Informez le médecin ou l'infirmière si vous éprouvez des vertiges ou êtes pris d'un malaise après l'injection. Vous aurez probablement besoin de vous allonger jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux. Le médecin peut vouloir également vous prendre votre tension artérielle et votre pouls.

Informez immédiatement votre médecin si vous avez des pensées suicidaires ou d'autoagression. Des idées et des comportements suicidaires ont été rapportés pendant le traitement par aripiprazole.

Informez immédiatement votre médecin si vous souffrez de raideur musculaire ou d'inflexibilité avec une forte fièvre, sueurs, altération des facultés mentales, ou battements du cœur très rapides ou irréguliers.

Enfants et adolescents

ABILIFY solution injectable ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent âgés de moins de 18 ans. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ABILIFY.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Médicaments réduisant la pression artérielle: ABILIFY peut augmenter l'effet des médicaments utilisés pour réduire la pression artérielle. Vous devez informer votre médecin si vous prenez un médicament contre l'hypertension artérielle.

La prise d'ABILIFY avec certains autres médicaments peut nécessiter un changement de votre dose d'ABILIFY. Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

- Médicaments correcteurs du rythme cardiaque
- Antidépresseurs ou médicaments à base de plantes utilisés pour traiter la dépression et l'anxiété
- Médicaments antifongiques
- Certains médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH
- Anticonvulsivants utilisés pour traiter l'épilepsie.

L'association d'ABILIFY solution injectable avec des médicaments utilisés pour traiter l'anxiété peut entraîner une somnolence ou des étourdissements. Pendant le traitement par ABILIFY, vous ne devez prendre d'autres médicaments que si votre médecin vous y autorise.

Médicaments augmentant le niveau de sérotonine : les triptans, le tramadol, le tryptophane, les ISRS (comme la paroxétine et la fluoxétine), les antidépresseurs tricycliques (comme la clomipramine, l'amitriptyline), la péthidine, le millepertuis et la venlafaxine. Ces médicaments augmentent le risque d'effets indésirables ; si vous présentez des symptômes inhabituels en prenant l'un de ces médicaments en même temps que ABILIFY, vous devez consulter votre médecin.

Aliments et boissons

ABILIFY peut être administré pendant ou en dehors des repas.
L'alcool doit être évité lors de la prise d'ABILIFY.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas ABILIFY si vous êtes enceinte, sauf si vous en avez parlé à votre médecin.

Vous devez informer votre médecin le plus rapidement possible si vous êtes enceinte, si vous pensez que vous l'êtes ou si vous avez un désir de grossesse.

Les symptômes suivants peuvent apparaître chez les nouveau-nés dont les mères ont utilisé ABILIFY durant le dernier trimestre (les trois derniers mois de leur grossesse) : tremblement, raideur et/ou faiblesse musculaire, endormissement, agitation, problème de respiration et difficulté à s'alimenter. Si votre bébé développe l'un de ces symptômes, vous devez contacter votre médecin.

Vous devez informer immédiatement votre médecin si vous allaitez.

Si vous prenez ABILIFY, vous ne devez pas allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas ou n'utilisez pas certains outils ou machines si vous éprouvez des vertiges après avoir reçu ABILIFY solution injectable.

3. COMMENT UTILISER ABILIFY

Votre médecin décidera de la dose dont vous avez besoin et de la durée du traitement par ABILIFY. La dose usuelle est de 9,75 mg (1,3 ml) à la première injection. Jusqu'à 3 injections par 24 heures peuvent être administrés. La dose totale d'ABILIFY (toutes formes galéniques comprises) ne doit pas dépasser 30 mg par jour.

ABILIFY solution injectable est une solution prête à l'emploi. Le volume exact de la solution vous sera injecté par voie intramusculaire par votre médecin ou votre infirmière.

Si vous pensez qu'on vous a administré plus d'ABILIFY solution injectable que nécessaire, veuillez faire part à votre médecin ou votre infirmière de votre inquiétude. Seules quelques doses d'ABILIFY solution injectable sont nécessaires. Votre médecin jugera si vous avez besoin d'une autre dose d'ABILIFY solution injectable.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, ABILIFY peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La fréquence des éventuels effets indésirables listés ci-dessous est définie selon la convention suivante :

très fréquent :	affecte plus de 1 patient sur 10
fréquent :	affecte 1 à 10 patients sur 100
peu fréquent :	affecte 1 à 10 patients sur 1000
rare :	affecte 1 à 10 patients sur 10 000
très rare :	affecte moins de 1 patient sur 10 000
pas connue :	la fréquence ne peut pas être connue à partir des données disponibles

Les effets indésirables fréquents d'ABILIFY solution injectable sont la somnolence, les étourdissements, les céphalées, l'agitation, les nausées et vomissements.

Effets indésirables peu fréquents : certaines personnes peuvent avoir des changements de la pression artérielle, éprouver une sensation de vertige, en particulier en passant d'une position assise ou allongée à la position debout, ou peuvent ressentir une accélération du rythme cardiaque, la bouche sèche ou la fatigue.

Par ailleurs, les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients prenant ABILIFY par voie orale :

Effets indésirables fréquents : mouvements brefs et saccadés involontaires, maux de tête, fatigue, nausées, vomissements, sensation de gêne au niveau de l'estomac, constipation, augmentation de production de salive, étourdissements, troubles du sommeil, agitation, sensations d'anxiété, somnolence, tremblement et troubles de la vue.

Effets indésirables peu fréquents : certaines personnes peuvent éprouver une sensation de vertige, en particulier en passant d'une position assise ou allongée à la position debout, ou peuvent ressentir une accélération du rythme cardiaque.
Certains patients peuvent se sentir déprimés.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la mise sur le marché d'ABILIFY mais leur fréquence de survenue n'est pas connue :

Modifications du taux de certaines cellules sanguines ; battements de cœur anormaux, mort subite inexpliquée, attaque cardiaque ; réaction allergique (par exemple gonflement des lèvres, de la langue, de la face et de la gorge, démangeaisons, éruption cutanée) ; taux de sucre dans le sang élevé, l'apparition ou l'aggravation d'un diabète, acidocétose (cétone dans le sang et les urines) ou coma, taux de sodium sanguin faible ; prise ou perte de poids, anorexie ; nervosité, agitation, sensations d'anxiété, jeux d'argent excessifs ; pensées suicidaires, tentatives de suicide et suicide ; trouble de l'élocution, convulsions, syndrome sérotoninergique (réaction qui peut se traduire par des sentiments d'euphorie, une somnolence, une maladresse, une agitation, une sensation d'ébriété, une fièvre, des sueurs ou des contractures musculaires), association de fièvre, raideur musculaire, respiration rapide, sueurs, diminution de la conscience, brusques changements de la pression artérielle et du rythme cardiaque ; perte de connaissance, pression artérielle élevée, caillots sanguins dans les veines en particulier au niveau des jambes (les symptômes comprennent gonflement, douleur et rougeur de la jambe), qui peuvent migrer à travers les vaisseaux sanguins jusqu'aux poumons provoquant une douleur thoracique et des difficultés respiratoires (si vous constatez un de ces symptômes, demandez immédiatement un conseil médical) ; spasme des muscles du larynx, inhalation accidentelle de nourriture avec un risque de pneumonie, difficultés à avaler ; inflammation du pancréas ; insuffisance hépatique, inflammation du foie, coloration jaune de la peau et du blanc de l'œil, anomalie des paramètres biologiques hépatiques, gêne au niveau de l'abdomen et de l'estomac, diarrhée ; rash cutané et sensibilité à la lumière, perte inhabituelle des cheveux, sudation excessive ; raideurs ou crampes, douleur musculaire, faiblesse ; fuite urinaire involontaire, difficulté à uriner ; érection prolongée et/ou douloureuse ; difficulté à contrôler la température corporelle ou température excessive, douleur dans la poitrine et gonflement des mains, des chevilles ou des pieds.

Des adolescents âgés de 13 ans ou plus ont eu des effets indésirables qui étaient similaires en termes de fréquence et de nature à ceux des adultes, à l'exception de la somnolence, des tremblements incontrôlés et des mouvements saccadés, de l'agitation, et de la fatigue, qui étaient très fréquents (plus de 1 patient sur 10), mais aussi des douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen, de la sécheresse de la bouche, de l'augmentation du rythme cardiaque, de la prise de poids, de l'augmentation de l'appétit, des contractions musculaires, de mouvements incontrôlés des membres, et des sensations d'étourdissement qui étaient fréquents, en particulier quand le patient se levait d'une position allongée ou assise (plus de 1 patient sur 100).

Chez des personnes âgées souffrant de démence, des cas de décès ont été rapportés plus fréquemment lors de la prise d'aripiprazole. De plus, des cas d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire ("attaque") ont été rapportés.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER ABILIFY

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser ABILIFY après la date de péremption mentionnée sur la boîte ou sur le flacon.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

Que contient ABILIFY

- La substance active est l'aripiprazole. Chaque ml contient 7,5 mg d'aripiprazole. Un flacon contient 9,75 mg (1,3 ml) d'aripiprazole.
- Les autres composants sont le sulfobutyléther-béta-cyclodextrine, l'acide tartrique, l'hydroxyde de sodium, l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce qu'ABILIFY et contenu de l'emballage extérieur

ABILIFY solution injectable est une solution aqueuse claire et incolore. Chaque carton contient un flacon de verre de type I pour usage unique avec un bouchon en bromobutyl et une capsule Flipp-off en aluminium.

Titulaire de L'autorisation de mise sur le marché

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House, Highbridge Estate, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1LX - Royaume-Uni

Fabricant

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 340 2828

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: + 46 854 528 660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)69 170086-0

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Lundbeck Austria GmbH
Tel: + 372 6827 400 Tel: + 43 1 331 070

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

OTSUKA PHARMACEUTICAL, S.A.
Tel: + 34 93 550 01 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: + 33 (0)811 740 400

Ireland

Lundbeck (Ireland) Ltd
Tel: + 353 1 468 9800

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: + 39 02 00 63 27 10

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd
Tel: + 371 67 50 21 85 Tel: + 44 (0)20 8756 3100

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: + 31 20 697 1901

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: + 46 854 528 660

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: + 43 1 331 070

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: + 351 21 00 45 900

România

Lundbeck Export A/S Reprezentanta din România
Tel: + 40 21319 88 26

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: + 46 854 528 660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: + 46 854 528 660

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd
Tel: + 44 (0)20 8756 3100

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS RECOMMANDANT LA MODIFICATION
DES TERMES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif au PSUR d'Abilify, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

- Au vu de l'incidence des lésions hépatiques et des événements indésirables liés, le PRAC a recommandé l'inclusion de l'insuffisance hépatique en tant qu'effet indésirable.
- Dans certains cas de syndrome sérotoninergique comportant des critères de diagnostic (critère de Sternbach et/ou de Hunter), il n'est pas possible d'exclure un lien de causalité avec l'exposition à l'aripiprazole du fait d'une temporalité positive, d'un effet positif à l'arrêt du médicament, de la plausibilité biologique et même d'un effet positif à la ré-administration du médicament.
Reconnaissant la possibilité que d'autres médicaments puissent avoir contribué d'une certaine manière à l'émergence d'événements indésirables, le PRAC a considéré pertinent d'inclure, dans le Résumé des Caractéristiques du Produit, le syndrome sérotoninergique comme un effet indésirable et d'ajouter une information relative à l'éventuel risque d'interaction lors de la prise concomitante d'autres médicaments pouvant interférer avec les inhibiteurs de la capture et la recapture de la sérotonine tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.
- Le PSUR a décrit 3 cas de détection documentée d'aripiprazole dans le lait maternel. Aucun effet secondaire lié à une exposition à l'aripiprazole par exposition au lait maternel n'a été rapporté dans les 3 cas. L'information relative à l'excrétion d'aripiprazole dans le lait maternel est également incluse. Néanmoins, une évaluation plus poussée des implications de la présence d'aripiprazole dans le lait maternel est nécessaire, et il est donc demandé au titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché de présenter davantage de données relatives aux implications cliniques de l'exposition des nouveau-nés à l'aripiprazole par le lait maternel.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques du PRAC.

Motifs recommandant la modification des termes de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à Abilify, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque du médicament contenant pour substance active l'aripiprazole est favorable sous réserve des modifications proposées de l'information sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de l'Autorisation de Mise sur le Marché soient modifiés.