

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ABILIFY 5 mg comprimés
ABILIFY 10 mg comprimés
ABILIFY 15 mg comprimés
ABILIFY 30 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

ABILIFY 5 mg comprimés

Chaque comprimé contient 5 mg d'aripiprazole.

Excipient à effet notoire :

67 mg lactose par comprimé

ABILIFY 10 mg comprimés

Chaque comprimé contient 10 mg d'aripiprazole.

Excipient à effet notoire :

62,18 mg lactose par comprimé

ABILIFY 15 mg comprimés

Chaque comprimé contient 15 mg d'aripiprazole.

Excipient à effet notoire :

57 mg lactose par comprimé

ABILIFY 30 mg comprimés

Chaque comprimé contient 30 mg d'aripiprazole.

Excipient à effet notoire :

186,54 mg lactose par comprimé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

ABILIFY 5 mg comprimés

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

ABILIFY 10 mg comprimés

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

ABILIFY 15 mg comprimés

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

ABILIFY 30 mg comprimés

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 les adultes et les adolescents 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 jusqu'à 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.

Populations particulières

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 sécurité 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 sur la posologie ne peut être donnée.

Tics associés au syndrome de Gilles de la Tourette : la sécurité et l'efficacité d'ABILIFY chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

Insuffisance hépatique

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).

Insuffisance rénale

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'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 est à utiliser par voie orale.

Les comprimés orodispersibles ou la solution buvable d'ABILIFY 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 à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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.

Suicidalité

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 adultes présentant une schizophrénie ou un trouble bipolaire. Les données pédiatriques sont insuffisantes pour évaluer ce risque chez les patients plus jeunes (âgés de moins de 18 ans), mais il a été mis en évidence que le risque de suicide persistait au delà des 4 premières semaines de traitement par les antipsychotiques atypiques, y compris l'aripiprazole.

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 aripiprazole et des mesures préventives doivent être prises.

Allongement de l'intervalle QT

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 (voir rubrique 4.8).

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 aripiprazole, la réduction de la dose voire l'arrêt du traitement doivent être envisagés (voir rubrique 4.8). 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 aripiprazole, 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 inexpliquée non accompagnée d'autres signes de SMN, toutes les substances actives antipsychotiques y compris l'aripiprazole doivent être arrêtées.

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 (voir rubrique 4.8).

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) (voir rubrique 4.8).

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 (voir rubrique 4.8).

L'aripiprazole 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 l'aripiprazole. 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 aripiprazole 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 l'aripiprazole. 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 (voir rubrique 4.8).

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 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 du transit œsophagien et des inhalations du contenu gastrique ont été associés à l'utilisation de médicaments antipsychotiques, y compris l'aripiprazole. 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 aripiprazole 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. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose. (maladies héréditaires rares).

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'aripiprazole 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'interactions

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 l'aripiprazole

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.

Quinidine et autres inhibiteurs du CYP2D6

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'aripiprazole doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante

d'aripiprazole 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.

Kétoconazole et autres inhibiteurs du CYP3A4

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 l'aripiprazole n'est envisagée que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus. La dose prescrite d'aripiprazole doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'aripiprazole 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'aripiprazole 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.

Carbamazépine et autres inducteurs du CYP3A4

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'aripiprazole doit être multipliée par deux lorsque l'aripiprazole 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'aripiprazole doit être ramenée à la posologie recommandée.

Valproate et lithium

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 de l'aripiprazole 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 dextrométhorphane/ 3-méthoxymorphinane), du CYP2C9 (warfarine), du CYP2C19 (omeprazole) et du CYP3A4 (dextrométhorphane). 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 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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.

Allaitement

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'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que l'aripiprazole ne les affecte pas défavorablement. 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

Résumé du profil de sécurité

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.

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

Tous les effets indésirables sont énumérés par classe de système d'organe et fréquence : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rares ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). À l'intérieur de chaque classe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

La fréquence des effets indésirables rapportés pendant une utilisation après commercialisation ne peut pas être déterminée puisqu'ils sont dérivés de rapports spontanés. En conséquence, la fréquence de ces effets indésirables est qualifiée d'« indéterminée ».

	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie Neutropénie Thrombopénie
Affections du système immunitaire			Réaction allergique (par exemple réaction anaphylactique, œdème de Quincke comprenant gonflement de la langue, œdème de la langue, œdème de la face, prurit ou urticaire)
Affections endocriniennes		Hyperprolactinémie	Coma diabétique hyperosmolaire Acidocétose diabétique Hyperglycémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diabète	Hyperglycémie	Hyponatrémie Anorexie Perte de poids Prise de poids
Affections psychiatriques	Insomnie Anxiété Impatiences	Dépression Hypersexualité	Tentative de suicide, idées suicidaires, suicide accompli (voir rubrique 4.4.) Jeu pathologique Agressivité Agitation Nervosité
Affections du système nerveux	Akathisie Trouble extrapyramidal Tremblement Céphalée Sédation Somnolence Sensation vertigineuse	Dyskinésie tardive Dystonie	Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) État de grand mal épileptique Syndrome sérotoninergique Trouble du langage
Affections oculaires	Vision trouble	Diplopie	
Affections cardiaques		Tachycardie	Mort subite inexplicée Torsades de pointes QT allongé Arythmies ventriculaires Arrêt cardiaque Bradycardie
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique	Thromboembolie veineuse (y compris embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) Hypertension Syncope
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Hoquet	Pneumonie de déglutition Laryngospasme Spasme oropharyngé
Affections gastro-intestinales	Constipation Dyspepsie Nausées Ptyalisme Vomissement		Pancréatite Dysphagie Diarrhée Gêne abdominale Gêne de l'estomac

	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires			Insuffisance hépatique Hépatite Ictère 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 Alopécie Hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Rhabdomyolyse Myalgie Raideur
Affections du rein et des voies urinaires			Incontinence urinaire Rétention urinaire
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales			Syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir rubrique 4.6)
Affections des organes de reproduction et du sein			Priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue		Trouble de la thermorégulation (par exemple hypothermie, fièvre) Douleur thoracique Œdème périphérique
Investigations			Glycémie augmentée Hémoglobine glycosylée augmentée Fluctuation du glucose sanguin Augmentation de la Créatine phosphokinase sanguine

Description des effets indésirables sélectionnés

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 à 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.

Akathisie

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.

Prolactine

Dans les essais cliniques pour les indications approuvées et après la commercialisation, une augmentation et une diminution du taux de prolactine sérique ont été toutes deux observées par rapport à la valeur initiale après traitement avec l'aripiprazole (rubrique 5.1).

Investigations

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.

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.

Le profil de tolérance d'un essai contrôlé en double aveugle contre placebo était également similaire à l'exception des réactions suivantes qui ont été rapportées plus fréquemment que chez les patients pédiatriques sous placebo : perte de poids, augmentation de l'insulinémie, arythmie et leucopénie ont été rapportées fréquemment ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

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. Au sein d'une population d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, exposée à une posologie allant de 5 mg à 30 mg d'aripiprazole pendant une période allant jusqu'à 72 mois, l'incidence d'une prolactine sérique basse chez les filles (< 3 ng/ml) et chez les garçons (< 2 ng/ml) était respectivement de 25,6 % et 45,0 %.

Lors de deux essais à long terme chez des adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie et des patients bipolaires traités avec l'aripiprazole, l'incidence de la basse prolactinémie chez les femmes (< 3 ng/ml) et chez les hommes (< 2 ng/ml) était de 37,0 % et de 59,4 %, 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).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

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.

Prise en charge du surdosage

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.

Hémodialyse

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

Mécanisme d'action

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-HT_{1A} et de son activité antagoniste sur le récepteur sérotoninergique 5-HT_{2A}. 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-HT_{1A} et 5-HT_{2A}, et une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D₄, sérotoninergiques 5-HT_{2C} et 5-HT₇, α₁-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 ¹¹C-raclopride (un ligand du récepteur D₂/D₃) au niveau du noyau caudé et du putamen.

Efficacité et sécurité cliniques

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, l'aripiprazole 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.

Prolactine

Le taux de prolactine a été évalué dans tous les essais de toutes les doses d'aripiprazole (n = 28 242). L'incidence d'une hyperprolactinémie ou augmentation du taux de prolactine sérique chez les patients traités par aripiprazole (0,3 %) a été égale à celle observée avec le placebo (0,2 %). Chez les patients recevant l'aripiprazole, le délai médian de survenue a été de 42 jours et la durée médiane de 34 jours.

L'incidence d'une hypoprolactinémie ou diminution du taux de prolactine sérique chez les patients traités par aripiprazole a été de 0,4 %, contre 0,02 % chez les patients recevant le placebo. Chez les patients recevant l'aripiprazole, le délai médian de survenue a été de 30 jours et la durée médiane de 194 jours.

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

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.

Dans un essai de 60 à 89 semaines, randomisé, en double-aveugle, contrôlé contre placebo chez des sujets adolescents (n = 146 ; âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, il y avait une différence statistiquement significative du taux de rechute des symptômes psychotiques entre le groupe aripiprazole (19,39 %) et le groupe placebo (37,50 %). La valeur estimée du rapport de risque (RR) était 0,461 (intervalle de confiance à 95 %, 0,242-0,879) dans la population totale. Dans les analyses de sous-groupes, la valeur estimée du RR était 0,495 chez les sujets âgés de 13 à 14 ans par rapport à 0,454 chez ceux âgés de 15 à 17 ans. Toutefois, la valeur estimée du RR pour le groupe plus jeune (13-14 ans) n'était pas précise, reflétant le plus petit nombre de sujets dans ce groupe (aripiprazole, n = 29 ; placebo, n = 12) et l'intervalle de confiance pour cette estimation (allant de 0,151 à 1,628) ne permettait pas de conclure sur la présence d'un effet du traitement. Au contraire, l'intervalle de confiance à 95 % pour le RR dans le sous-groupe plus âgé (aripiprazole, n = 69 ; placebo, n = 36) allait de 0,242 à 0,879 et, par conséquent, il était possible de conclure pour un effet du traitement chez les patients les plus âgés.

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.

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'aripiprazole a également été étudié lors d'une étude de maintenance au long cours, contrôlée *versus* placebo. Après une phase de stabilisation par l'aripiprazole (2-15 mg/jour) de 13 à 26 semaines, les patients présentant une réponse stable étaient soit maintenus sous aripiprazole soit recevaient du placebo pendant 16 semaines supplémentaires. Les taux de rechutes selon l'analyse Kaplan-Meier étaient de 35 % pour l'aripiprazole et de 52 % pour le placebo ; le *hazard ratio* des rechutes au cours des 16 semaines suivantes (aripiprazole/placebo) était de 0,57 (différence statistiquement non significative). La prise de poids moyenne au cours de la phase de stabilisation (jusqu'à 26 semaines)

était de 3,2 kg sous aripiprazole, une augmentation moyenne supplémentaire de 2,2 kg pour l'aripiprazole comparativement à 0,6 kg sous placebo était observée au cours de la seconde phase de l'étude (16 semaines). Les symptômes extrapyramidaux étaient majoritairement rapportés durant la phase de stabilisation chez 17 % des patients, dont des tremblements pour 6,5 % des cas.

Tics associés au syndrome de Gilles de la Tourette chez les patients pédiatriques (voir rubrique 4.2)

L'efficacité de l'aripiprazole a été étudiée chez des patients pédiatriques atteints du syndrome de Gilles de la Tourette (aripiprazole : n = 99, placebo : n = 44) dans une étude randomisée, en double aveugle et contre placebo, d'une durée de 8 semaines, à des doses fixes calculées selon le poids, la fourchette de doses allant de 5 mg/jour à 20 mg/jour et la dose initiale étant de 2 mg. Les patients étaient âgés de 7 à 17 ans et avaient un score total de tics (Total Tic Score) moyen de 30 sur l'échelle de sévérité globale des tics de Yale (Yale Global Tic Severity Scale [TTS-YGTSS]) à la date d'inclusion. Entre l'inclusion et la semaine 8, l'aripiprazole a montré une amélioration sur l'échelle TTS-YGTSS de 13,35 pour le groupe de dose faible (5 ou 10 mg), de 16,94 pour le groupe de dose élevée (10 ou 20 mg), et de 7,09 dans le groupe placebo.

L'efficacité de l'aripiprazole chez les patients pédiatriques atteints du syndrome de Gilles de la Tourette (aripiprazole : n = 32, placebo : n = 29) a également été évaluée à doses flexibles de 2 mg/jour à 20 mg/jour, la dose initiale étant de 2 mg, dans une étude randomisée, en double aveugle et contre placebo, d'une durée de 10 semaines, réalisée en Corée du Sud. Les patients étaient âgés de 6 à 18 ans et leur score moyen initial sur l'échelle TTS-YGTSS était de 29. Une amélioration de 14,97 sur l'échelle TTS-YGTSS a été observée entre l'inclusion et la semaine 10 dans le groupe aripiprazole, et de 9,62 dans le groupe placebo.

Dans ces deux essais à court terme, la pertinence clinique des résultats d'efficacité n'a pas été établie, compte tenu de la taille de l'effet du traitement par rapport à l'important effet placebo et des effets incertains sur le fonctionnement psycho-social. Aucune donnée à long terme n'est disponible en ce qui concerne l'efficacité et la sécurité de l'aripiprazole dans cette affection fluctuante.

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.

Biotransformation

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.

Tabagisme

L'analyse de population n'a pas révélé d'effet cliniquement significatif lié au tabac sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Origine ethnique

L'évaluation pharmacocinétique de population n'a pas montré de différences liées à l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Insuffisance rénale

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.

Insuffisance hépatique

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 des 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Cellulose microcristalline
Hydroxypropylcellulose
Stéarate de magnésium

Enrobage du comprimé

ABILIFY 5 mg comprimés

Indigotine (carmin d'indigo) (E 132)

ABILIFY 10 mg comprimés

Oxyde ferrique rouge (E 172)

ABILIFY 15 mg comprimés

Oxyde ferrique jaune (E 172)

ABILIFY 30 mg comprimés

Oxyde ferrique rouge (E 172)

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 médicament 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.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Royaume-Uni

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

ABILIFY 5 mg comprimés

EU/1/04/276/001 (5 mg, 14 x 1 comprimés)

EU/1/04/276/002 (5 mg, 28 x 1 comprimés)

EU/1/04/276/003 (5 mg, 49 x 1 comprimés)

EU/1/04/276/004 (5 mg, 56 x 1 comprimés)

EU/1/04/276/005 (5 mg, 98 x 1 comprimés)

ABILIFY 10 mg comprimés

EU/1/04/276/006 (10 mg, 14 x 1 comprimés)

EU/1/04/276/007 (10 mg, 28 x 1 comprimés)

EU/1/04/276/008 (10 mg, 49 x 1 comprimés)

EU/1/04/276/009 (10 mg, 56 x 1 comprimés)

EU/1/04/276/010 (10 mg, 98 x 1 comprimés)

ABILIFY 15 mg comprimés

EU/1/04/276/011 (15 mg, 14 x 1 comprimés)

EU/1/04/276/012 (15 mg, 28 x 1 comprimés)

EU/1/04/276/013 (15 mg, 49 x 1 comprimés)

EU/1/04/276/014 (15 mg, 56 x 1 comprimés)

EU/1/04/276/015 (15 mg, 98 x 1 comprimés)

ABILIFY 30 mg comprimés

EU/1/04/276/016 (30 mg, 14 x 1 comprimés)

EU/1/04/276/017 (30 mg, 28 x 1 comprimés)

EU/1/04/276/018 (30 mg, 49 x 1 comprimés)

EU/1/04/276/019 (30 mg, 56 x 1 comprimés)

EU/1/04/276/020 (30 mg, 98 x 1 comprimés)

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

Date de première autorisation : 04 juin 2004
Date du dernier renouvellement : 04 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 des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ABILIFY 10 mg comprimés orodispersibles
ABILIFY 15 mg comprimés orodispersibles
ABILIFY 30 mg comprimés orodispersibles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

ABILIFY 10 mg comprimés orodispersibles

Chaque comprimé orodispersible contient 10 mg d'aripiprazole.

Excipient à effet notoire :

2 mg aspartame (E 951) et 0,075 mg lactose par comprimé orodispersible

ABILIFY 15 mg comprimés orodispersibles

Chaque comprimé orodispersible contient 15 mg d'aripiprazole.

Excipient à effet notoire :

3 mg aspartame (E 951) et 0,1125 mg lactose par comprimé orodispersible

ABILIFY 30 mg comprimés orodispersibles

Chaque comprimé orodispersible contient 30 mg d'aripiprazole.

Excipient à effet notoire :

6 mg aspartame (E 951) et 0,225 mg lactose par comprimé orodispersible

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé orodispersible

ABILIFY 10 mg comprimés orodispersibles

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

ABILIFY 15 mg comprimés orodispersibles

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

ABILIFY 30 mg comprimés orodispersibles

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 les adultes et les adolescents 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 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.

Populations particulières

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 sécurité 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 sur la posologie ne peut être donnée.

Tics associés au syndrome de Gilles de la Tourette : la sécurité et l'efficacité d'ABILIFY chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

Insuffisance hépatique

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).

Insuffisance rénale

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'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 est à utiliser 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 ou la solution buvable d'ABILIFY 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 à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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.

Suicidalité

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 adultes présentant une schizophrénie ou un trouble bipolaire. Les données pédiatriques sont insuffisantes pour évaluer ce risque chez les patients plus jeunes (âgés de moins de 18 ans), mais il a été mis en évidence que le risque de suicide persistait au delà des 4 premières semaines de traitement par les antipsychotiques atypiques, y compris l'aripiprazole.

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 aripiprazole et des mesures préventives doivent être prises.

Allongement de l'intervalle QT

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 (voir rubrique 4.8).

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 aripiprazole, la réduction de la dose voire l'arrêt du traitement doivent être envisagés (voir rubrique 4.8). 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 aripiprazole, 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 inexpliquée non accompagnée d'autres signes de SMN, toutes les substances actives antipsychotiques y compris l'aripiprazole doivent être arrêtées.

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 (voir rubrique 4.8).

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) (voir rubrique 4.8).

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 (voir rubrique 4.8).

L'aripiprazole 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 l'aripiprazole. 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 aripiprazole 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 l'aripiprazole. 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 (voir rubrique 4.8).

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 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 du transit œsophagien et des inhalations du contenu gastrique ont été associés à l'utilisation de médicaments antipsychotiques, y compris l'aripiprazole. 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 aripiprazole 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.

Lactose

ABILIFY comprimés orodispersibles contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose. (maladies héréditaires rares).

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'aripiprazole 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'interactions

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 l'aripiprazole

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.

Quinidine et autres inhibiteurs du CYP2D6

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'aripiprazole doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'aripiprazole 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.

Kétoconazole et autres inhibiteurs du CYP3A4

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 l'aripiprazole n'est envisagée que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus. La dose prescrite d'aripiprazole doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'aripiprazole 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'aripiprazole 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 l'aripiprazole, des augmentations modérées des concentrations de l'aripiprazole peuvent être attendues.

Carbamazépine et autres inducteurs du CYP3A4

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'aripiprazole doit être multipliée par deux lorsque l'aripiprazole 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'aripiprazole doit être ramenée à la posologie recommandée.

Valproate et lithium

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 de l'aripiprazole 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 dextrométhorphane/ 3-méthoxymorphinane), du CYP2C9 (warfarine), du CYP2C19 (omeprazole) et du CYP3A4 (dextrométhorphane). 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 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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.

Allaitement

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'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que l'aripiprazole ne les affecte pas défavorablement. 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

Résumé du profil de sécurité

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.

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

Tous les effets indésirables sont énumérés par classe de système d'organe et fréquence : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rares ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). À l'intérieur de chaque classe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

La fréquence des effets indésirables rapportés pendant une utilisation après commercialisation ne peut pas être déterminée puisqu'ils sont dérivés de rapports spontanés. En conséquence, la fréquence de ces

effets indésirables est qualifiée d'« indéterminée ».

	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie Neutropénie Thrombopénie
Affections du système immunitaire			Réaction allergique (par exemple réaction anaphylactique, œdème de Quincke comprenant gonflement de la langue, œdème de la langue, œdème de la face, prurit ou urticaire)
Affections endocriniennes		Hyperprolactinémie	Coma diabétique hyperosmolaire Acidocétose diabétique Hyperglycémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diabète	Hyperglycémie	Hyponatrémie Anorexie Perte de poids Prise de poids
Affections psychiatriques	Insomnie Anxiété Impatiences	Dépression Hypersexualité	Tentative de suicide, idées suicidaires, suicide accompli (voir rubrique 4.4.) Jeu pathologique Agressivité Agitation Nervosité
Affections du système nerveux	Akathisie Trouble extrapyramidal Tremblement Céphalée Sédation Somnolence Sensation vertigineuse	Dyskinésie tardive Dystonie	Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) État de grand mal épileptique Syndrome sérotoninergique Trouble du langage
Affections oculaires	Vision trouble	Diplopie	
Affections cardiaques		Tachycardie	Mort subite inexplicée Torsades de pointes QT allongé Arythmies ventriculaires Arrêt cardiaque Bradycardie
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique	Thromboembolie veineuse (y compris embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) Hypertension Syncope
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Hoquet	Pneumonie de déglutition Laryngospasme Spasme oropharyngé
Affections gastro-intestinales	Constipation Dyspepsie Nausées Ptyalisme		Pancréatite Dysphagie Diarrhée Gêne abdominale

	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
	Vomissement		Gêne de l'estomac
Affections hépatobiliaires			Insuffisance hépatique Hépatite Ictère 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 Alopécie Hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Rhabdomyolyse Myalgie Raideur
Affections du rein et des voies urinaires			Incontinence urinaire Rétention urinaire
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales			Syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir rubrique 4.6)
Affections des organes de reproduction et du sein			Priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue		Trouble de la thermorégulation (par exemple hypothermie, fièvre) Douleur thoracique Œdème périphérique
Investigations			Glycémie augmentée Hémoglobine glycosylée augmentée Fluctuation du glucose sanguin Augmentation de la Créatine phosphokinase sanguine

Description des effets indésirables sélectionnés

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 à 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.

Akathisie

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.

Prolactine

Dans les essais cliniques pour les indications approuvées et après la commercialisation, une augmentation et une diminution du taux de prolactine sérique ont été toutes deux observées par rapport à la valeur initiale après traitement avec l'aripiprazole (rubrique 5.1).

Investigations

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.

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.

Le profil de tolérance d'un essai contrôlé en double aveugle contre placebo était également similaire à l'exception des réactions suivantes qui ont été rapportées plus fréquemment que chez les patients pédiatriques sous placebo : perte de poids, augmentation de l'insulinémie, arythmie et leucopénie ont été rapportées fréquemment ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

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. Au sein d'une population d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, exposée à une posologie allant de 5 mg à 30 mg d'aripiprazole pendant une période allant jusqu'à 72 mois, l'incidence d'une prolactine sérique basse chez les filles (< 3 ng/ml) et chez les garçons (< 2 ng/ml) était respectivement de 25,6 % et 45,0 %.

Lors de deux essais à long terme chez des adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie et des patients bipolaires traités avec l'aripiprazole, l'incidence de la basse prolactinémie chez les femmes (< 3 ng/ml) et chez les hommes (< 2 ng/ml) était de 37,0 % et de 59,4 %, 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).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

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.

Prise en charge du surdosage

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.

Hémodialyse

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

Mécanisme d'action

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-HT_{1A} et de son activité antagoniste sur le récepteur sérotoninergique 5-HT_{2A}. 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-HT_{1A} et 5-HT_{2A}, et une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D₄, sérotoninergiques 5-HT_{2C} et 5-HT₇, α₁-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 ¹¹C-raclopride (un ligand du récepteur D₂/D₃) au niveau du noyau caudé et du putamen.

Efficacité et sécurité cliniques

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, l'aripiprazole 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.

Prolactine

Le taux de prolactine a été évalué dans tous les essais de toutes les doses d'aripiprazole (n = 28 242). L'incidence d'une hyperprolactinémie ou augmentation du taux de prolactine sérique chez les patients traités par aripiprazole (0,3 %) a été égale à celle observée avec le placebo (0,2 %). Chez les patients recevant l'aripiprazole, le délai médian de survenue a été de 42 jours et la durée médiane de 34 jours.

L'incidence d'une hypoprolactinémie ou diminution du taux de prolactine sérique chez les patients traités par aripiprazole a été de 0,4 %, contre 0,02 % chez les patients recevant le placebo. Chez les patients recevant l'aripiprazole, le délai médian de survenue a été de 30 jours et la durée médiane de 194 jours.

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

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.

Dans un essai de 60 à 89 semaines, randomisé, en double-aveugle, contrôlé contre placebo chez des sujets adolescents (n = 146 ; âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, il y avait une différence statistiquement significative du taux de rechute des symptômes psychotiques entre le groupe aripiprazole (19,39 %) et le groupe placebo (37,50 %). La valeur estimée du rapport de risque (RR) était 0,461 (intervalle de confiance à 95 %, 0,242-0,879) dans la population totale. Dans les analyses de sous-groupes, la valeur estimée du RR était 0,495 chez les sujets âgés de 13 à 14 ans par rapport à 0,454 chez ceux âgés de 15 à 17 ans. Toutefois, la valeur estimée du RR pour le groupe plus jeune (13-14 ans) n'était pas précise, reflétant le plus petit nombre de sujets dans ce groupe (aripiprazole, n = 29 ; placebo, n = 12) et l'intervalle de confiance pour cette estimation (allant de 0,151 à 1,628) ne permettait pas de conclure sur la présence d'un effet du traitement. Au contraire, l'intervalle de confiance à 95 % pour le RR dans le sous-groupe plus âgé (aripiprazole, n = 69 ; placebo, n = 36) allait de 0,242 à 0,879 et, par conséquent, il était possible de conclure pour un effet du traitement chez les patients les plus âgés.

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'aripiprazole a également été étudié lors d'une étude de maintenance au long cours, contrôlée *versus* placebo. Après une phase de stabilisation par l'aripiprazole (2-15 mg/jour) de 13 à 26 semaines, les patients présentant une réponse stable étaient soit maintenus sous aripiprazole soit recevaient du placebo pendant 16 semaines supplémentaires. Les taux de rechutes selon l'analyse Kaplan-Meier étaient de 35 % pour l'aripiprazole et de 52 % pour le placebo ; le *hazard ratio* des rechutes au cours des 16 semaines suivantes (aripiprazole/placebo) était de 0,57 (différence statistiquement non significative). La prise de poids moyenne au cours de la phase de stabilisation (jusqu'à 26 semaines)

était de 3,2 kg sous aripiprazole, une augmentation moyenne supplémentaire de 2,2 kg pour l'aripiprazole comparativement à 0,6 kg sous placebo était observée au cours de la seconde phase de l'étude (16 semaines). Les symptômes extrapyramidaux étaient majoritairement rapportés durant la phase de stabilisation chez 17 % des patients, dont des tremblements pour 6,5 % des cas.

Tics associés au syndrome de Gilles de la Tourette chez les patients pédiatriques (voir rubrique 4.2)

L'efficacité de l'aripiprazole a été étudiée chez des patients pédiatriques atteints du syndrome de Gilles de la Tourette (aripiprazole : n = 99, placebo : n = 44) dans une étude randomisée, en double aveugle et contre placebo, d'une durée de 8 semaines, à des doses fixes calculées selon le poids, la fourchette de doses allant de 5 mg/jour à 20 mg/jour et la dose initiale étant de 2 mg. Les patients étaient âgés de 7 à 17 ans et avaient un score total de tics (Total Tic Score) moyen de 30 sur l'échelle de sévérité globale des tics de Yale (Yale Global Tic Severity Scale [TTS-YGTSS]) à la date d'inclusion. Entre l'inclusion et la semaine 8, l'aripiprazole a montré une amélioration sur l'échelle TTS-YGTSS de 13,35 pour le groupe de dose faible (5 ou 10 mg), de 16,94 pour le groupe de dose élevée (10 ou 20 mg), et de 7,09 dans le groupe placebo.

L'efficacité de l'aripiprazole chez les patients pédiatriques atteints du syndrome de Gilles de la Tourette (aripiprazole : n = 32, placebo : n = 29) a également été évaluée à doses flexibles de 2 mg/jour à 20 mg/jour, la dose initiale étant de 2 mg, dans une étude randomisée, en double aveugle et contre placebo, d'une durée de 10 semaines, réalisée en Corée du Sud. Les patients étaient âgés de 6 à 18 ans et leur score moyen initial sur l'échelle TTS-YGTSS était de 29. Une amélioration de 14,97 sur l'échelle TTS-YGTSS a été observée entre l'inclusion et la semaine 10 dans le groupe aripiprazole, et de 9,62 dans le groupe placebo.

Dans ces deux essais à court terme, la pertinence clinique des résultats d'efficacité n'a pas été établie, compte tenu de la taille de l'effet du traitement par rapport à l'important effet placebo et des effets incertains sur le fonctionnement psycho-social. Aucune donnée à long terme n'est disponible en ce qui concerne l'efficacité et la sécurité de l'aripiprazole dans cette affection fluctuante.

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.

Biotransformation

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.

Tabagisme

L'analyse de population n'a pas révélé d'effet cliniquement significatif lié au tabac sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Origine ethnique

L'évaluation pharmacocinétique de population n'a pas montré de différences liées à l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Insuffisance rénale

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.

Insuffisance hépatique

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 des 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Silicate de calcium
Croscarmellose sodique
Crospovidone
Dioxyde de silicium
Xylitol
Cellulose microcristalline
Aspartam (E 951)
Acésulfame potassique
Arôme vanille (vanilline et éthyle vanilline)
Acide tartrique
Stéarate de magnésium

Enrobage du comprimé

ABILIFY 10 mg comprimés orodispersibles
Oxyde ferrique rouge (E 172)

ABILIFY 15 mg comprimés orodispersibles
Oxyde ferrique jaune (E 172)

ABILIFY 30 mg comprimés orodispersibles
Oxyde ferrique rouge (E 172)

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 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament 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.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Royaume-Uni

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

ABILIFY 10 mg comprimés orodispersibles

EU/1/04/276/024 (10 mg, 14 x 1 comprimés orodispersibles)

EU/1/04/276/025 (10 mg, 28 x 1 comprimés orodispersibles)

EU/1/04/276/026 (10 mg, 49 x 1 comprimés orodispersibles)

ABILIFY 15 mg comprimés orodispersibles

EU/1/04/276/027 (15 mg, 14 x 1 comprimés orodispersibles)

EU/1/04/276/028 (15 mg, 28 x 1 comprimés orodispersibles)

EU/1/04/276/029 (15 mg, 49 x 1 comprimés orodispersibles)

ABILIFY 30 mg comprimés orodispersibles

EU/1/04/276/030 (30 mg, 14 x 1 comprimés orodispersibles)

EU/1/04/276/031 (30 mg, 28 x 1 comprimés orodispersibles)

EU/1/04/276/032 (30 mg, 49 x 1 comprimés orodispersibles)

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

Date de première autorisation : 04 juin 2004

Date du dernier renouvellement : 04 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 des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ABILIFY 1 mg/ml solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 1 mg d'aripiprazole.

Excipients à effet notoire (par ml) :

200 mg de fructose, 400 mg de glucose, 1,8 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), 0,2 mg de parahydroxybenzoate de propyle (E 216)

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 les adultes et les adolescents 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 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 (soit entre 10 à 30 ml de solution/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 (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.

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.

Populations particulières

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 sécurité 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 sur la posologie ne peut être donnée.

Tics associés au syndrome de Gilles de la Tourette : la sécurité et l'efficacité d'ABILIFY chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

Insuffisance hépatique

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).

Insuffisance rénale

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'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 est à utiliser par voie orale.

Les comprimés orodispersibles ou la solution buvable d'ABILIFY 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 à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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.

Suicidalité

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 adultes présentant une schizophrénie ou un trouble bipolaire. Les données pédiatriques sont insuffisantes pour évaluer ce risque chez les patients plus jeunes (âgés de moins de 18 ans), mais il a été mis en évidence que le risque de suicide persistait au delà des 4 premières semaines de traitement par les antipsychotiques atypiques, y compris l'aripiprazole.

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 aripiprazole et des mesures

préventives doivent être prises.

Allongement de l'intervalle QT

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 (voir rubrique 4.8).

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 aripiprazole, la réduction de la dose voire l'arrêt du traitement doivent être envisagés (voir rubrique 4.8). 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 aripiprazole, 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, toutes les substances actives antipsychotiques y compris l'aripiprazole doivent être arrêtées.

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 (voir rubrique 4.8).

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) (voir rubrique 4.8).

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 (voir rubrique 4.8).

L'aripiprazole 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 l'aripiprazole. 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 aripiprazole 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 l'aripiprazole. 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 (voir rubrique 4.8).

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 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 du transit œsophagien et des inhalations du contenu gastrique ont été associés à l'utilisation de médicaments antipsychotiques, y compris l'aripiprazole. 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 aripiprazole 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 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.

La solution buvable contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de

propyle qui peuvent entraîner des réactions allergiques (pouvant être retardées).

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'aripiprazole 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'interactions

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 aripiprazole

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.

Quinidine et autres inhibiteurs du CYP2D6

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'aripiprazole doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'aripiprazole 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.

Kétoconazole et autres inhibiteurs du CYP3A4

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 l'aripiprazole n'est envisagée que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus. La dose prescrite d'aripiprazole doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'aripiprazole 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'aripiprazole 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 l'aripiprazole, des augmentations modérées des concentrations de l'aripiprazole peuvent être attendues.

Carbamazépine et autres inducteurs du CYP3A4

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'aripiprazole doit être multipliée par deux lorsque l'aripiprazole 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'aripiprazole doit être ramenée à la posologie recommandée.

Valproate et lithium

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 de l'aripiprazole 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 dextrométhorphane/ 3-méthoxymorphine), du CYP2C9 (warfarine), du CYP2C19 (omeprazole) et du CYP3A4 (dextrométhorphane). 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 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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.

Allaitement

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'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que l'aripiprazole ne les affecte pas défavorablement. 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

Résumé du profil de sécurité

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.

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

Tous les effets indésirables sont énumérés par classe de système d'organe et fréquence : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rares ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). À l'intérieur de chaque classe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

La fréquence des effets indésirables rapportés pendant une utilisation après commercialisation ne peut pas être déterminée puisqu'ils sont dérivés de rapports spontanés. En conséquence, la fréquence de ces effets indésirables est qualifiée d'« indéterminée ».

	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie Neutropénie Thrombopénie
Affections du système immunitaire			Réaction allergique (par exemple réaction anaphylactique, œdème de Quincke comprenant gonflement de la langue, œdème de la langue, œdème de la face, prurit ou urticaire)
Affections endocriniennes		Hyperprolactinémie	Coma diabétique hyperosmolaire Acidocétose diabétique Hyperglycémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diabète	Hyperglycémie	Hyponatrémie Anorexie Perte de poids Prise de poids
Affections psychiatriques	Insomnie Anxiété Impatiences	Dépression Hypersexualité	Tentative de suicide, idées suicidaires, suicide accompli (voir rubrique 4.4.) Jeu pathologique Agressivité

	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
			Agitation Nervosité
Affections du système nerveux	Akathisie Trouble extrapyramidal Tremblement Céphalée Sédation Somnolence Sensation vertigineuse	Dyskinésie tardive Dystonie	Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) État de grand mal épileptique Syndrome sérotoninergique Trouble du langage
Affections oculaires	Vision trouble	Diplopie	
Affections cardiaques		Tachycardie	Mort subite inexplicée Torsades de pointes QT allongé Arythmies ventriculaires Arrêt cardiaque Bradycardie
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique	Thromboembolie veineuse (y compris embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) Hypertension Syncope
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Hoquet	Pneumonie de déglutition Laryngospasme Spasme oropharyngé
Affections gastro-intestinales	Constipation Dyspepsie Nausées Ptyalisme Vomissement		Pancréatite Dysphagie Diarrhée Gêne abdominale Gêne de l'estomac
Affections hépatobiliaires			Insuffisance hépatique Hépatite Ictère 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 Alopécie Hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Rhabdomyolyse Myalgie Raideur
Affections du rein et des voies urinaires			Incontinence urinaire Rétention urinaire
Affections			Syndrome de sevrage

	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
gravidiques, puerpérales et périnatales			médicamenteux néonatal (voir rubrique 4.6)
Affections des organes de reproduction et du sein			Priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue		Trouble de la thermorégulation (par exemple hypothermie, fièvre) Douleur thoracique Œdème périphérique
Investigations			Glycémie augmentée Hémoglobine glycosylée augmentée Fluctuation du glucose sanguin Augmentation de la Créatine phosphokinase sanguine

Description des effets indésirables sélectionnés

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 à 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.

Akathisie

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.

Prolactine

Dans les essais cliniques pour les indications approuvées et après la commercialisation, une augmentation et une diminution du taux de prolactine sérique ont été toutes deux observées par rapport à la valeur initiale après traitement avec l'aripiprazole (rubrique 5.1).

Investigations

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.

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.

Le profil de tolérance d'un essai contrôlé en double aveugle contre placebo était également similaire à l'exception des réactions suivantes qui ont été rapportées plus fréquemment que chez les patients pédiatriques sous placebo : perte de poids, augmentation de l'insulinémie, arythmie et leucopénie ont été rapportées fréquemment ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

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. Au sein d'une population d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, exposée à une posologie allant de 5 mg à 30 mg d'aripiprazole pendant une période allant jusqu'à 72 mois, l'incidence d'une prolactine sérique basse chez les filles (< 3 ng/ml) et chez les garçons (< 2 ng/ml) était respectivement de 25,6 % et 45,0 %.

Lors de deux essais à long terme chez des adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie et des patients bipolaires traités avec l'aripiprazole, l'incidence de la basse prolactinémie chez les femmes (< 3 ng/ml) et chez les hommes (< 2 ng/ml) était de 37,0 % et de 59,4 %, 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).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

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.

Prise en charge du surdosage

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.

Hémodialyse

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

Mécanisme d'action

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 D_2 et sérotoninergique $5-HT_{1A}$ et de son activité antagoniste sur le récepteur sérotoninergique $5-HT_{2A}$. 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 D_2 et D_3 , sérotoninergiques $5-HT_{1A}$ et $5-HT_{2A}$, et une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D_4 , sérotoninergiques $5-HT_{2C}$ et $5-HT_7$, α_1 -adrénergiques et histaminiques H_1 . 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 ¹¹C-raclopride (un ligand du récepteur D₂/D₃) au niveau du noyau caudé et du putamen.

Efficacité et sécurité cliniques

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, l'aripiprazole 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 (≥ 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 (≥ 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 (≥ 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 (≥ 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.

Prolactine

Le taux de prolactine a été évalué dans tous les essais de toutes les doses d'aripiprazole (n = 28 242). L'incidence d'une hyperprolactinémie ou augmentation du taux de prolactine sérique chez les patients traités par aripiprazole (0,3 %) a été égale à celle observée avec le placebo (0,2 %). Chez les patients recevant l'aripiprazole, le délai médian de survenue a été de 42 jours et la durée médiane de 34 jours.

L'incidence d'une hypoprolactinémie ou diminution du taux de prolactine sérique chez les patients traités par aripiprazole a été de 0,4 %, contre 0,02 % chez les patients recevant le placebo. Chez les patients recevant l'aripiprazole, le délai médian de survenue a été de 30 jours et la durée médiane de 194 jours.

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

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.

Dans un essai de 60 à 89 semaines, randomisé, en double-aveugle, contrôlé contre placebo chez des sujets adolescents (n = 146 ; âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, il y avait une différence statistiquement significative du taux de rechute des symptômes psychotiques entre le groupe aripiprazole (19,39 %) et le groupe placebo (37,50 %). La valeur estimée du rapport de risque (RR) était 0,461 (intervalle de confiance à 95 %, 0,242-0,879) dans la population totale. Dans les analyses de sous-groupes, la valeur estimée du RR était 0,495 chez les sujets âgés de 13 à 14 ans par rapport à 0,454 chez ceux âgés de 15 à 17 ans. Toutefois, la valeur estimée du RR pour le groupe plus jeune (13-14 ans) n'était pas précise, reflétant le plus petit nombre de sujets dans ce groupe (aripiprazole, n = 29 ; placebo, n = 12) et l'intervalle de confiance pour cette estimation (allant de 0,151 à 1,628) ne permettait pas de conclure sur la présence d'un effet du traitement. Au contraire, l'intervalle de confiance à 95 % pour le RR dans le sous-groupe plus âgé (aripiprazole, n = 69 ; placebo, n = 36) allait de 0,242 à 0,879 et, par conséquent, il était possible de conclure pour un effet du traitement chez les patients les plus âgés.

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'aripiprazole a également été étudié lors d'une étude de maintenance au long cours, contrôlée *versus* placebo. Après une phase de stabilisation par l'aripiprazole (2-15 mg/jour) de 13 à 26 semaines, les patients présentant une réponse stable étaient soit maintenus sous aripiprazole soit recevaient du placebo pendant 16 semaines supplémentaires. Les taux de rechutes selon l'analyse Kaplan-Meier étaient de 35 % pour l'aripiprazole et de 52 % pour le placebo ; le *hazard ratio* des rechutes au cours des 16 semaines suivantes (aripiprazole/placebo) était de 0,57 (différence statistiquement non significative). La prise de poids moyenne au cours de la phase de stabilisation (jusqu'à 26 semaines) était de 3,2 kg sous aripiprazole, une augmentation moyenne supplémentaire de 2,2 kg pour l'aripiprazole comparativement à 0,6 kg sous placebo était observée au cours de la seconde phase de l'étude (16 semaines). Les symptômes extrapyramidaux étaient majoritairement rapportés durant la phase de stabilisation chez 17 % des patients, dont des tremblements pour 6,5 % des cas.

Tics associés au syndrome de Gilles de la Tourette chez les patients pédiatriques (voir rubrique 4.2)

L'efficacité de l'aripiprazole a été étudiée chez des patients pédiatriques atteints du syndrome de Gilles de la Tourette (aripiprazole : n = 99, placebo : n = 44) dans une étude randomisée, en double aveugle et contre placebo, d'une durée de 8 semaines, à des doses fixes calculées selon le poids, la fourchette de doses allant de 5 mg/jour à 20 mg/jour et la dose initiale étant de 2 mg. Les patients étaient âgés de 7 à 17 ans et avaient un score total de tics (Total Tic Score) moyen de 30 sur l'échelle de sévérité globale des tics de Yale (Yale Global Tic Severity Scale [TTS-YGTSS]) à la date d'inclusion. Entre l'inclusion et la semaine 8, l'aripiprazole a montré une amélioration sur l'échelle TTS-YGTSS de 13,35 pour le groupe de dose faible (5 ou 10 mg), de 16,94 pour le groupe de dose élevée (10 ou 20 mg), et de 7,09 dans le groupe placebo.

L'efficacité de l'aripiprazole chez les patients pédiatriques atteints du syndrome de Gilles de la Tourette (aripiprazole : n = 32, placebo : n = 29) a également été évaluée à doses flexibles de 2 mg/jour à 20 mg/jour, la dose initiale étant de 2 mg, dans une étude randomisée, en double aveugle et contre placebo, d'une durée de 10 semaines, réalisée en Corée du Sud. Les patients étaient âgés de 6 à 18 ans et leur score moyen initial sur l'échelle TTS-YGTSS était de 29. Une amélioration de 14,97 sur l'échelle TTS-YGTSS a été observée entre l'inclusion et la semaine 10 dans le groupe aripiprazole, et de 9,62 dans le groupe placebo.

Dans ces deux essais à court terme, la pertinence clinique des résultats d'efficacité n'a pas été établie, compte tenu de la taille de l'effet du traitement par rapport à l'important effet placebo et des effets incertains sur le fonctionnement psycho-social. Aucune donnée à long terme n'est disponible en ce qui concerne l'efficacité et la sécurité de l'aripiprazole dans cette affection fluctuante.

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.

Biotransformation

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.

Tabagisme

L'analyse de population n'a pas révélé d'effet cliniquement significatif lié au tabac sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Origine ethnique

L'évaluation pharmacocinétique de population n'a pas montré de différences liées à l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Insuffisance rénale

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.

Insuffisance hépatique

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 des 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Edétate de sodium
Fructose
Glycérine
Acide lactique
Parahydroxybenzoate de méthyle (E 218)
Propylène glycol
Parahydroxybenzoate de propyle (E 216)
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.
Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

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 médicament 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.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Royaume-Uni

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

EU/1/04/276/033 (1 mg/ml, Flacon de 50 ml)
EU/1/04/276/034 (1 mg/ml, Flacon de 150 ml)
EU/1/04/276/035 (1 mg/ml, Flacon de 480 ml)

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

Date de première autorisation : 04 juin 2004
Date du dernier renouvellement : 04 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 des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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 adultes schizophrènes ou 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' ABILIFY par voie orale dès que l'état clinique du patient le permet.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La dose initiale recommandée d' ABILIFY solution injectable est de 9,75 mg (1,3 ml), administrée en une seule injection intramusculaire. La fourchette de dose efficace d' ABILIFY 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' ABILIFY).

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.

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d' ABILIFY chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance hépatique

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).

Insuffisance rénale

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'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 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/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'efficacité de l' ABILIFY 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' ABILIFY 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' ABILIFY 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.

Suicidalité

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 adultes présentant une schizophrénie ou un trouble bipolaire. Les données pédiatriques sont insuffisantes pour évaluer ce risque chez les patients plus jeunes (âgés de moins de 18 ans), mais il a été mis en évidence que le risque de suicide persistait au delà des 4 premières semaines de traitement par les antipsychotiques atypiques, y compris l'aripiprazole.

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 aripiprazole et des mesures préventives doivent être prises.

Allongement de l'intervalle QT

Dans les études cliniques sur le traitement évaluant l'aripiprazole par voie orale, 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 (voir rubrique 4.8).

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 aripiprazole, la réduction de la dose voire l'arrêt du traitement doivent être envisagés (voir rubrique 4.8). 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 aripiprazole, 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 inexpliquée non accompagnée d'autres signes de SMN, toutes les substances actives antipsychotiques y compris l'aripiprazole doivent être arrêtées.

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 (voir rubrique 4.8).

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) (voir rubrique 4.8).

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 (voir rubrique 4.8).

L'aripiprazole 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 l'aripiprazole. 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 aripiprazole 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 l'aripiprazole. 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 (voir rubrique 4.8).

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 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 du transit œsophagien et des inhalations du contenu gastrique ont été associés à l'utilisation de médicaments antipsychotiques, y compris l'aripiprazole. 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 aripiprazole 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).

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'aripiprazole 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'interactions

Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée avec ABILIFY solution injectable. Les données ci-dessous sont issues d'études sur l'aripiprazole oral.

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 l'aripiprazole

L'administration de lorazépam solution injectable de manière concomitante à ABILIFY 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.

Quinidine et autres inhibiteurs du CYP2D6

Dans une étude clinique sur l'aripiprazole par voie orale 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'aripiprazole doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'aripiprazole 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.

Kétoconazole et autres inhibiteurs du CYP3A4

Dans une étude clinique sur l'aripiprazole par voie orale 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 l'aripiprazole n'est envisagée que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus. La dose prescrite d'aripiprazole doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'aripiprazole 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'aripiprazole 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.

Carbamazépine et autres inducteurs du CYP3A4

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'aripiprazole doit être multipliée par deux lorsque l'aripiprazole 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'aripiprazole doit être ramenée à la posologie recommandée.

Valproate et lithium

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 de l'aripiprazole sur les autres médicaments

L'administration d'ABILIFY 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, des doses orales d'aripiprazole allant de 10 à 30 mg/jour n'ont pas eu d'effet significatif sur le métabolisme des substrats du CYP2D6 (rapport dextrométhorphane/ 3-méthoxymorphinane), du CYP2C9 (warfarine), du CYP2C19 (oméprazole) et du CYP3A4 (dextrométhorphane). 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 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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.

Allaitement

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'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que l'aripiprazole ne les affecte pas défavorablement. 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

Résumé du profil de sécurité

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.

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

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 (voir rubrique 5.1).

Tous les effets indésirables sont énumérés par classe de système d'organe et fréquence : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rares ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). À l'intérieur de chaque classe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

La fréquence des effets indésirables rapportés pendant une utilisation après commercialisation ne peut pas être déterminée puisqu'ils sont dérivés de rapports spontanés. En conséquence, la fréquence de ces effets indésirables est qualifiée d'« indéterminée ».

	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie Neutropénie Thrombopénie
Affections du système immunitaire			Réaction allergique (par exemple réaction anaphylactique, œdème de Quincke comprenant gonflement de la langue, œdème de la langue, œdème de la face, prurit ou urticaire)
Affections endocriniennes		Hyperprolactinémie	Coma diabétique hyperosmolaire Acidocétose diabétique Hyperglycémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diabète	Hyperglycémie	Hyponatrémie Anorexie Perte de poids Prise de poids
Affections psychiatriques	Insomnie Anxiété Impatiences	Dépression Hypersexualité	Tentative de suicide, idées suicidaires, suicide accompli (voir rubrique 4.4.) Jeu pathologique Agressivité Agitation Nervosité
Affections du système nerveux	Akathisie Trouble extrapyramidal Tremblement Céphalée Sédation Somnolence Sensation vertigineuse	Dyskinésie tardive Dystonie	Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) État de grand mal épileptique Syndrome sérotoninergique Trouble du langage

	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections oculaires	Vision trouble	Diplopie	
Affections cardiaques		Tachycardie	Mort subite inexplicée Torsades de pointes QT allongé Arythmies ventriculaires Arrêt cardiaque Bradycardie
Affections vasculaires		Pression diastolique augmentée Hypotension orthostatique	Thromboembolie veineuse (y compris embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) Hypertension Syncope
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Hoquet	Pneumonie de déglutition Laryngospasme Spasme oropharyngé
Affections gastro-intestinales	Constipation Dyspepsie Nausées Ptyalisme Vomissement	Bouche sèche	Pancréatite Dysphagie Diarrhée Gêne abdominale Gêne de l'estomac
Affections hépatobiliaires			Insuffisance hépatique Hépatite Ictère 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 Alopécie Hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Rhabdomyolyse Myalgie Raideur
Affections du rein et des voies urinaires			Incontinence urinaire Rétention urinaire
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales			Syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir rubrique 4.6)
Affections des organes de reproduction et du sein			Priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue		Trouble de la thermorégulation (par exemple hypothermie, fièvre) Douleur thoracique Œdème périphérique
Investigations			Glycémie augmentée

	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
			Hémoglobine glycosylée augmentée Fluctuation du glucose sanguin Augmentation de la Créatine phosphokinase sanguine

Description des effets indésirables sélectionnés

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 à 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.

Akathisie

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.

Prolactine

Dans les essais cliniques pour les indications approuvées et après la commercialisation, une augmentation et une diminution du taux de prolactine sérique ont été toutes deux observées par rapport à la valeur initiale après traitement avec l'aripiprazole (rubrique 5.1).

Investigations

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.

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 oral que chez les adultes sous aripiprazole oral (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.

Le profil de tolérance d'un essai contrôlé en double aveugle contre placebo était également similaire à l'exception des réactions suivantes qui ont été rapportées plus fréquemment que chez les patients pédiatriques sous placebo : perte de poids, augmentation de l'insulinémie, arythmie et leucopénie ont été rapportées fréquemment ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

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. Au sein d'une population d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, exposée à une posologie allant de 5 mg à 30 mg d'aripiprazole pendant une période allant jusqu'à 72 mois, l'incidence d'une prolactine sérique basse chez les filles (< 3 ng/ml) et chez les garçons (< 2 ng/ml) était respectivement de 25,6 % et 45,0 %.

Lors de deux essais à long terme chez des adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie et des patients bipolaires traités avec l'aripiprazole, l'incidence de la basse prolactinémie chez les femmes (< 3 ng/ml) et chez les hommes (< 2 ng/ml) était de 37,0 % et de 59,4 %, 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).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

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.

Prise en charge du surdosage

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.

Hémodialyse

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

Mécanisme d'action

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 D_2 et sérotoninergique $5-HT_{1A}$ et de son activité antagoniste sur le récepteur sérotoninergique $5-HT_{2A}$. 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 D_2 et D_3 , sérotoninergiques $5-HT_{1A}$ et $5-HT_{2A}$, et une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D_4 , sérotoninergiques $5-HT_{2C}$ et $5-HT_7$, α_1 -adrénergiques et histaminiques H_1 . 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 D_2/D_3) au niveau du noyau caudé et du putamen.

Efficacité et sécurité cliniques

Agitation dans la schizophrénie et dans les troubles bipolaires de type I avec ABILIFY 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, ABILIFY 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, ABILIFY 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 ABILIFY solution injectable. 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 adultes schizophrènes 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, l'aripiprazole 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 évaluables), comparativement à l'olanzapine par voie orale (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.

Prolactine

Le taux de prolactine a été évalué dans tous les essais de toutes les doses d'aripiprazole ($n = 28\ 242$). L'incidence d'une hyperprolactinémie ou augmentation du taux de prolactine sérique chez les patients traités par aripiprazole (0,3 %) a été égale à celle observée avec le placebo (0,2 %). Chez les patients recevant l'aripiprazole, le délai médian de survenue a été de 42 jours et la durée médiane de 34 jours.

L'incidence d'une hypoprolactinémie ou diminution du taux de prolactine sérique chez les patients traités par aripiprazole a été de 0,4 %, contre 0,02 % chez les patients recevant le placebo. Chez les patients recevant l'aripiprazole, le délai médian de survenue a été de 30 jours et la durée médiane de 194 jours.

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.

Dans un essai de 60 à 89 semaines, randomisé, en double-aveugle, contrôlé contre placebo chez des sujets adolescents (n = 146 ; âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, il y avait une différence statistiquement significative du taux de rechute des symptômes psychotiques entre le groupe aripiprazole (19,39 %) et le groupe placebo (37,50 %). La valeur estimée du rapport de risque (RR) était 0,461 (intervalle de confiance à 95 %, 0,242-0,879) dans la population totale. Dans les analyses de sous-groupes, la valeur estimée du RR était 0,495 chez les sujets âgés de 13 à 14 ans par rapport à 0,454 chez ceux âgés de 15 à 17 ans. Toutefois, la valeur estimée du RR pour le groupe plus jeune (13-14 ans) n'était pas précise, reflétant le plus petit nombre de sujets dans ce groupe (aripiprazole, n = 29 ; placebo, n = 12) et l'intervalle de confiance pour cette estimation (allant de 0,151 à 1,628) ne permettait pas de conclure sur la présence d'un effet du traitement. Au contraire, l'intervalle de confiance à 95 % pour le RR dans le sous-groupe plus âgé (aripiprazole, n = 69 ; placebo, n = 36) allait de 0,242 à 0,879 et, par conséquent, il était possible de conclure pour un effet du traitement chez les patients les plus âgés.

Episodes maniaques dans troubles bipolaires de type I chez l'enfant et l'adolescent (aripiprazole forme orale)

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.

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

ABILIFY 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.

Biotransformation

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 administré par voie orale 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.

Tabagisme

L'évaluation pharmacocinétique de population de l'aripiprazole oral n'a pas révélé d'effets cliniquement pertinents du tabagisme sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Origine ethnique

L'évaluation pharmacocinétique de population n'a pas montré de différences liées à l'origine ethnique 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 issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement effectuées avec l'aripiprazole par voie orale, 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sulfobutyléthér-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.
Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

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.

Chaque carton contient un flacon de verre de type I pour usage unique avec un bouchon en bromobutyl scellé par un joint détachable en aluminium.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament 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.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - 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 : 04 juin 2004
Date du dernier renouvellement : 04 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 des médicaments <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

AndersonBrecon (UK) Limited
Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye
Hereford - Herefordshire HR3 5PG - Royaume-Uni

Elaiapharm
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,
06560 Valbonne - France

Zambon S.p.A.
Via della Chimica, 9
I-36100 Vicenza(VI) - Italie

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)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées 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 réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises 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.

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 réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

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 VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée 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.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/276/001 (5 mg, 14 x 1 comprimés)
EU/1/04/276/002 (5 mg, 28 x 1 comprimés)
EU/1/04/276/003 (5 mg, 49 x 1 comprimés)
EU/1/04/276/004 (5 mg, 56 x 1 comprimés)
EU/1/04/276/005 (5 mg, 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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**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 EXTÉRIEUR

BOÎTE

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 VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée 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.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/276/006 (10 mg, 14 x 1 comprimés)
EU/1/04/276/007 (10 mg, 28 x 1 comprimés)
EU/1/04/276/008 (10 mg, 49 x 1 comprimés)
EU/1/04/276/009 (10 mg, 56 x 1 comprimés)
EU/1/04/276/010 (10 mg, 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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**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 EXTÉRIEUR

BOÎTE

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 VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée 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.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/276/011 (15 mg, 14 x 1 comprimés)
EU/1/04/276/012 (15 mg, 28 x 1 comprimés)
EU/1/04/276/013 (15 mg, 49 x 1 comprimés)
EU/1/04/276/014 (15 mg, 56 x 1 comprimés)
EU/1/04/276/015 (15 mg, 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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**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 EXTÉRIEUR

BOÎTE

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 VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée 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.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/276/016 (30 mg, 14 x 1 comprimés)
EU/1/04/276/017 (30 mg, 28 x 1 comprimés)
EU/1/04/276/018 (30 mg, 49 x 1 comprimés)
EU/1/04/276/019 (30 mg, 56 x 1 comprimés)
EU/1/04/276/020 (30 mg, 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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**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 EXTÉRIEUR

BOÎTE

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

Contient de l'aspartam et du lactose. Lire la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 x 1 comprimés orodispersibles

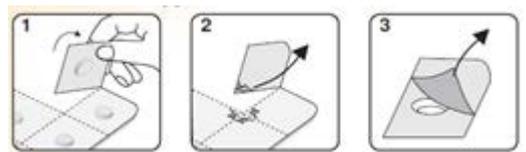
28 x 1 comprimés orodispersibles

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 VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée 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.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/276/024 (10 mg, 14 x 1 comprimés orodispersibles)
EU/1/04/276/025 (10 mg, 28 x 1 comprimés orodispersibles)
EU/1/04/276/026 (10 mg, 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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**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 EXTÉRIEUR

BOÎTE

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

Contient de l'aspartam et du lactose. Lire la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 x 1 comprimés orodispersibles

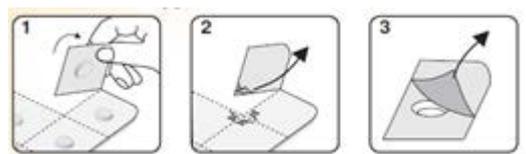
28 x 1 comprimés orodispersibles

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 VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée 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.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/276/027 (15 mg, 14 x 1 comprimés orodispersibles)
EU/1/04/276/028 (15 mg, 28 x 1 comprimés orodispersibles)
EU/1/04/276/029 (15 mg, 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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**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 EXTÉRIEUR

BOÎTE

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

Contient de l'aspartam et du lactose. Lire la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 x 1 comprimés orodispersibles

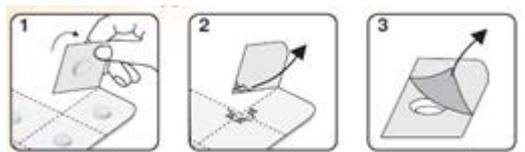
28 x 1 comprimés orodispersibles

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 VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée 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.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/276/030 (30 mg, 14 x 1 comprimés orodispersibles)

EU/1/04/276/031 (30 mg, 28 x 1 comprimés orodispersibles)

EU/1/04/276/032 (30 mg, 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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**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 EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

ÉTIQUETAGE DE LA BOÎTE ET DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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 SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
A utiliser dans les 6 mois après première ouverture.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Carton d'emballage:

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Carton d'emballage: abilify 1 mg/ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

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

Lire la notice avant utilisation.
Voie intramusculaire.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée 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 à l'abri de la lumière.

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.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/276/036

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

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETAGE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ABILIFY 7,5 mg/ml solution injectable
aripiprazole
Voie IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

9,75 mg / 1,3 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

ABILIFY 5 mg comprimés
ABILIFY 10 mg comprimés
ABILIFY 15 mg comprimés
ABILIFY 30 mg comprimés

Aripiprazole

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Garder cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que ABILIFY comprimés et dans quels cas ce médicament est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ABILIFY comprimés
3. Comment prendre ABILIFY comprimés
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ABILIFY comprimés
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que ABILIFY comprimés et dans quels cas ce médicament est-il utilisé

ABILIFY comprimés contient le principe actif aripiprazole et appartient à une classe 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 comprimés 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 à connaître avant de prendre ABILIFY comprimés

Ne prenez jamais ABILIFY comprimés

- si vous êtes allergique à l'aripiprazole ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre ABILIFY comprimés 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
- épilepsie

- 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

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 13 ans. On ignore s'il est sûr et efficace chez ces patients.

Autres médicaments et ABILIFY comprimés

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris les médicaments délivrés sans ordonnance.

Médicaments réduisant la pression artérielle: ABILIFY comprimés 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 comprimés avec certains autres médicaments peut nécessiter un changement de votre dose d'ABILIFY comprimés. 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 comprimés, vous devez consulter votre médecin.

ABILIFY comprimés avec des aliments, des boissons et de l'alcool

ABILIFY comprimés peut se prendre pendant ou en dehors des repas. La consommation d'alcool doit être évitée.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou projetez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Les symptômes suivants peuvent apparaître chez les nouveau-nés dont les mères ont utilisé ABILIFY

comprimés 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 comprimés, 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 comprimés a sur vous.

ABILIFY comprimés contient du lactose

Si votre médecin vous a informé que vous êtes intolérant à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre ABILIFY comprimés

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée 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

Ce médicament peut être débuté avec une dose faible sous la forme de solution buvable (liquide). La dose peut être augmentée graduellement afin d'atteindre **pour les adolescents la dose recommandée 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 de votre ABILIFY comprimés est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Efforcez-vous de prendre votre ABILIFY comprimés 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 comprimés sans avoir préalablement consulté votre médecin.

Si vous avez pris plus d'ABILIFY comprimés que vous n'auriez dû

Si vous vous rendez compte que vous avez pris plus d'ABILIFY comprimés que ce que votre médecin vous a prescrit (ou si quelqu'un d'autre a pris de votre ABILIFY comprimés), 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 votre ABILIFY comprimés

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 cessez de prendre ABILIFY comprimés

N'arrêtez pas le traitement simplement parce que vous vous sentez mieux. Il est important de continuer de prendre ABILIFY comprimés aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit.

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 indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- diabète,
- insomnie,
- sensations d'anxiété,
- sensation d'agitation, incapacité à demeurer immobile/tranquille,
- mouvements brefs et saccadés involontaires, écriture incontrôlable, jambes sans repos,
- tremblement,
- céphalées,
- sensation de fatigue,
- somnolence,
- étourdissements,
- vision tremblante et trouble,
- diminution de la fréquence des selles ou difficultés de défécation,
- indigestion,
- se sentir mal,
- hypersécrétion de salive,
- vomissements,
- se sentir fatigué.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- augmentation des taux sanguins de prolactine,
- hyperglycémie,
- dépression,
- intérêt sexuel altéré ou hypersexualité,
- mouvements incontrôlable de la bouche, de la langue et des membres (dyskinésie tardive),
- trouble musculaire provoquant des mouvements de torsion (dystonie),
- vision double,
- fréquence cardiaque rapide,
- chute brutale de la pression artérielle en position debout qui provoque des vertiges, étourdissement ou évanouissement,
- hoquet.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la mise sur le marché d'aripiprazole comprimés mais leur fréquence de survenue n'est pas connue :

- bas taux de globules blancs,
- bas taux de plaquettes,
- réaction allergique (par exemple gonflement des lèvres, de la langue, de la face et de la gorge, démangeaisons, éruption cutanée),
- l'apparition ou l'aggravation d'un diabète, acidocétose (cétone dans le sang et les urines) ou coma,
- taux de sucre dans le sang élevé,
- manque de sodium dans le sang,
- perte d'appétit (anorexie),
- perte de poids,
- prise de poids,
- tentatives de suicide et suicide,
- jeux d'argent excessifs,
- sensation agressive,

- agitation,
- nervosité,
- association de fièvre, raideur musculaire, respiration rapide, sueurs, diminution de la conscience, brusques changements de la pression artérielle et du rythme cardiaque,
- 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),
- trouble de l'élocution,
- mort subite inexplicée,
- irrégularité du battement cardiaque mettant la vie en péril,
- attaque cardiaque,
- ralentissement de la fréquence cardiaque,
- 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),
- pression artérielle élevée,
- perte de connaissance,
- inhalation accidentelle de nourriture avec un risque de pneumonie,
- spasme des muscles du larynx,
- inflammation du pancréas,
- difficultés à déglutir,
- diarrhée,
- gêne abdominale,
- gêne gastrique,
- insuffisance hépatique,
- inflammation du foie,
- coloration jaune de la peau et du blanc de l'œil,
- anomalie des paramètres biologiques hépatiques,
- rash cutané
- sensibilité à la lumière,
- calvitie,
- sudation excessive,
- dégradation musculaire anormale qui peut conduire à des problèmes rénaux,
- douleur musculaire,
- rigidité
- fuite urinaire involontaire,
- difficulté à uriner,
- syndrome de sevrage néonatal en cas d'exposition durant la grossesse,
- érection prolongée et/ou douloureuse,
- difficulté à contrôler la température corporelle ou température excessive,
- douleur thoracique,
- gonflement des mains, des chevilles ou des pieds,
- dans les analyses de sang : variation de la glycémie, augmentation de l'hémoglobine glycosylée.

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.

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et les adolescents

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).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver ABILIFY comprimés

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte ou sur la plaquette thermoformée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ABILIFY comprimés

- La substance active est l'aripiprazole.
Chaque comprimé contient 5 mg d'aripiprazole.
Chaque comprimé contient 10 mg d'aripiprazole.
Chaque comprimé contient 15 mg d'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.

Enrobage du comprimé

ABILIFY 5 mg comprimés :	carmin d'indigo (E 132)
ABILIFY 10 mg comprimés :	l'oxyde ferrique rouge (E 172)
ABILIFY 15 mg comprimés :	l'oxyde ferrique jaune (E 172)
ABILIFY 30 mg comprimés :	l'oxyde ferrique rouge (E 172)

Comment se présente ABILIFY comprimés et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés d'ABILIFY 5 mg sont rectangulaires et bleus, gravés 'A-007' et '5' sur un côté.
Les comprimés d'ABILIFY 10 mg sont rectangulaires et roses, gravés 'A-008' et '10' sur un côté.
Les comprimés d'ABILIFY 15 mg sont ronds et jaunes, gravés 'A-009' et '15' sur un côté.
Les comprimés d'ABILIFY 30 mg sont ronds et roses, gravés 'A-011' et '30' sur un côté.

ABILIFY est disponible en plaquettes thermoformées prédécoupées en doses unitaires dans des étuis de 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1 ou 98 x 1 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de L'autorisation de mise sur le marché

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Royaume-Uni

Fabricant

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Italie

AndersonBrecon (UK) Limited
Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye
Hereford - Herefordshire HR3 5PG - Royaume-Uni

Elaiapharm
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,
06560 Valbonne - France

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

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

България

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0)69 170086-0

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

España

Otsuka Pharmaceutical, S.A.
Tel: +34 93 550 01 00

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33(0)1 47 08 00 00

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Malta

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Polska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5000

Ireland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

România

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

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)203 747 5300

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Autres sources d'informations

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

Notice: Information de l'utilisateur

ABILIFY 10 mg comprimés orodispersibles
ABILIFY 15 mg comprimés orodispersibles
ABILIFY 30 mg comprimés orodispersibles

Aripiprazole

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Garder cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que ABILIFY comprimés orodispersibles et dans quels cas ce médicament est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ABILIFY comprimés orodispersibles
3. Comment prendre ABILIFY comprimés orodispersibles
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ABILIFY comprimés orodispersibles
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que ABILIFY comprimés orodispersibles et dans quels cas ce médicament est-il utilisé

ABILIFY comprimés orodispersibles contient le principe actif aripiprazole et appartient à une classe 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 comprimés orodispersibles 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 comprimés orodispersibles.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ABILIFY comprimés orodispersibles

Ne prenez jamais ABILIFY comprimés orodispersibles

- si vous êtes allergique à l'aripiprazole ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre ABILIFY comprimés orodispersibles 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

- épilepsie
- 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

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 13 ans. On ignore s'il est sûr et efficace chez ces patients.

Autres médicaments et ABILIFY comprimés orodispersibles

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris les médicaments délivrés sans ordonnance.

Médicaments réduisant la pression artérielle: ABILIFY comprimés orodispersibles 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 comprimés orodispersibles avec certains autres médicaments peut nécessiter un changement de votre dose d'ABILIFY comprimés orodispersibles. 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 comprimés orodispersibles, vous devez consulter votre médecin.

ABILIFY comprimés orodispersibles avec des aliments, des boissons et de l'alcool

ABILIFY comprimés orodispersibles peut se prendre pendant ou en dehors des repas.

La consommation d'alcool doit être évitée.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou projetez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Les symptômes suivants peuvent apparaître chez les nouveau-nés dont les mères ont utilisé ABILIFY comprimés orodispersibles 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 comprimés orodispersibles, 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 comprimés orodispersibles a sur vous.

ABILIFY comprimés orodispersibles contient de l'aspartame

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.**

ABILIFY comprimés orodispersibles contient du lactose

Si votre médecin vous a informé que vous êtes intolérant à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre ABILIFY comprimés orodispersibles

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée 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

Ce médicament peut être débuté avec une dose faible sous la forme de solution buvable (liquide). La dose peut être augmentée graduellement afin d'atteindre **pour les adolescents la dose recommandée 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 de votre ABILIFY comprimés orodispersibles est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Efforcez-vous de prendre votre ABILIFY comprimés orodispersibles 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 comprimés orodispersibles sans avoir préalablement consulté votre médecin.

Si vous avez pris plus d'ABILIFY comprimés orodispersibles que vous n'auriez dû

Si vous vous rendez compte que vous avez pris plus d'ABILIFY que ce que votre médecin vous a prescrit (ou si quelqu'un d'autre a pris de votre 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 comprimés orodispersibles

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 cessez de prendre ABILIFY comprimés orodispersibles

N'arrêtez pas le traitement simplement parce que vous vous sentez mieux. Il est important de continuer de prendre ABILIFY comprimés orodispersibles aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit.

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 indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- diabète,
- insomnie,
- sensations d'anxiété,
- sensation d'agitation, incapacité à demeurer immobile/tranquille,
- mouvements brefs et saccadés involontaires, écriture incontrôlable, jambes sans repos,
- tremblement,
- céphalées,
- sensation de fatigue,
- somnolence,
- étourdissements,
- vision tremblante et trouble,
- diminution de la fréquence des selles ou difficultés de défécation,
- indigestion,
- se sentir mal,
- hypersécrétion de salive,
- vomissements,
- se sentir fatigué.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- augmentation des taux sanguins de prolactine,
- hyperglycémie,
- dépression,
- intérêt sexuel altéré ou hypersexualité,
- mouvements incontrôlable de la bouche, de la langue et des membres (dyskinésie tardive),
- trouble musculaire provoquant des mouvements de torsion (dystonie),
- vision double,
- fréquence cardiaque rapide,
- chute brutale de la pression artérielle en position debout qui provoque des vertiges, étourdissement ou évanouissement

- hoquet.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la mise sur le marché d'aripiprazole comprimés mais leur fréquence de survenue n'est pas connue :

- bas taux de globules blancs,
- bas taux de plaquettes,
- réaction allergique (par exemple gonflement des lèvres, de la langue, de la face et de la gorge, démangeaisons, éruption cutanée),
- l'apparition ou l'aggravation d'un diabète, acidocétose (cétone dans le sang et les urines) ou coma,
- taux de sucre dans le sang élevé,
- manque de sodium dans le sang,
- perte d'appétit (anorexie),
- perte de poids,
- prise de poids,
- tentatives de suicide et suicide,
- jeux d'argent excessifs,
- sensation agressive
- agitation,
- nervosité,
- association de fièvre, raideur musculaire, respiration rapide, sueurs, diminution de la conscience, brusques changements de la pression artérielle et du rythme cardiaque,
- 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),
- trouble de l'élocution,
- mort subite inexplicée,
- irrégularité du battement cardiaque mettant la vie en péril,
- attaque cardiaque,
- ralentissement de la fréquence cardiaque,
- 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),
- pression artérielle élevée,
- perte de connaissance,
- inhalation accidentelle de nourriture avec un risque de pneumonie,
- spasme des muscles du larynx,
- inflammation du pancréas,
- difficultés à déglutir
- diarrhée,
- gêne abdominale,
- gêne gastrique,
- insuffisance hépatique,
- inflammation du foie,
- coloration jaune de la peau et du blanc de l'œil,
- anomalie des paramètres biologiques hépatiques,
- rash cutané,
- sensibilité à la lumière,
- calvitie,
- sudation excessive,
- dégradation musculaire anormale qui peut conduire à des problèmes rénaux,
- douleur musculaire,
- rigidité,

- fuite urinaire involontaire,
- difficulté à uriner,
- syndrome de sevrage néonatal en cas d'exposition durant la grossesse,
- érection prolongée et/ou douloureuse,
- difficulté à contrôler la température corporelle ou température excessive,
- douleur thoracique,
- gonflement des mains, des chevilles ou des pieds,
- dans les analyses de sang : variation de la glycémie, augmentation de l'hémoglobine glycosylée.

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.

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et les adolescents

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).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver ABILIFY comprimés orodispersibles

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte ou sur la plaquette thermoformée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ABILIFY comprimés orodispersibles

- La substance active est l'aripiprazole.
Chaque comprimé orodispersible contient 10 mg d'aripiprazole.
Chaque comprimé orodispersible contient 15 mg d'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.

Enrobage du comprimé

ABILIFY 10 mg comprimés orodispersibles : l'oxyde ferrique rouge (E 172)

ABILIFY 15 mg comprimés orodispersibles : l'oxyde ferrique jaune (E 172)

ABILIFY 30 mg comprimés orodispersibles : l'oxyde ferrique rouge (E 172)

Comment se présente ABILIFY comprimés orodispersibles 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 coté et '10' sur l'autre côté.

Les comprimés orodispersibles d'ABILIFY 15 mg sont ronds et jaunes, gravés "A" au dessus de "641" sur un coté et '15' sur l'autre côté.

Les comprimés orodispersibles d'ABILIFY 30 mg sont ronds et roses, gravés "A" au dessus de "643" sur un coté et '30' sur l'autre côté.

Les comprimés orodispersibles d'ABILIFY sont disponible en plaquettes thermoformées prédécoupées en doses unitaires dans des étuis de 14 x 1, 28 x 1 ou 49 x 1 comprimés orodispersibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de L'autorisation de mise sur le marché

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Royaume-Uni

Fabricant

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Italie

Elaiapharm

2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,
06560 Valbonne - France

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

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

България

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Malta

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0)69 170086-0

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

España

Otsuka Pharmaceutical, S.A.
Tel: +34 93 550 01 00

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33(0)1 47 08 00 00

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5000

Ireland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Polska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

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)203 747 5300

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Autres sources d'informations

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

Notice: Information de l'utilisateur

ABILIFY 1 mg/ml solution buvable

Aripiprazole

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Garder cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que ABILIFY solution buvable et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ABILIFY solution buvable
3. Comment prendre ABILIFY solution buvable
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ABILIFY solution buvable
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que ABILIFY solution buvable et dans quels cas est-il utilisé

ABILIFY solution buvable contient le principe actif aripiprazole et appartient à une classe 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 solution buvable 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 solution buvable.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ABILIFY solution buvable

Ne prenez jamais ABILIFY solution buvable

- si vous êtes allergique à l'aripiprazole ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre ABILIFY solution buvable 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

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 13 ans. On ignore s'il est sûr et efficace chez ces patients.

Autres médicaments et ABILIFY solution buvable

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris les médicaments délivrés sans ordonnance.

Médicaments réduisant la pression artérielle: ABILIFY solution buvable 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 solution buvable avec certains autres médicaments peut nécessiter un changement de votre dose d'ABILIFY solution buvable. 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 solution buvable, vous devez consulter votre médecin.

ABILIFY solution buvable avec des aliments, des boissons et de l'alcool

ABILIFY solution buvable 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.

La consommation d'alcool doit être évitée.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou projetez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Les symptômes suivants peuvent apparaître chez les nouveau-nés dont les mères ont utilisé ABILIFY solution buvable 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 solution buvable, 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 solution buvable a sur vous.

ABILIFY solution buvable contient du fructose et des parahydroxybenzoates

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 solution buvable

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée 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

La dose recommandée pour les adolescents est de 10 ml de solution (correspondant à 10 mg d'aripiprazole) en une seule prise par jour. Toutefois, votre médecin peut diminuer la dose ou l'augmenter jusqu'à 30 ml par jour maximum (soit 30 mg) en une seule prise.

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 solution buvable 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 solution buvable 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 solution buvable

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 cessez de prendre ABILIFY solution buvable

N'arrêtez pas le traitement simplement parce que vous vous sentez mieux. Il est important de continuer de prendre ABILIFY solution buvable aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit.

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 indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- diabète,
- insomnie,
- sensations d'anxiété,
- sensation d'agitation, incapacité à demeurer immobile/tranquille,
- mouvements brefs et saccadés involontaires, écriture incontrôlable, jambes sans repos,
- tremblement,
- céphalées,
- sensation de fatigue,
- somnolence,
- étourdissements,
- vision tremblante et trouble,
- diminution de la fréquence des selles ou difficultés de défécation,
- indigestion,
- se sentir mal,
- hypersécrétion de salive,
- vomissements,
- se sentir fatigué.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- augmentation des taux sanguins de prolactine,
- hyperglycémie,
- dépression,
- intérêt sexuel altéré ou hypersexualité,
- mouvements incontrôlables de la bouche, de la langue et des membres (dyskinésie tardive),
- trouble musculaire provoquant des mouvements de torsion (dystonie),
- vision double,
- fréquence cardiaque rapide,
- chute brutale de la pression artérielle en position debout qui provoque des vertiges, étourdissement ou évanouissement,
- hoquet.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la mise sur le marché d'aripiprazole comprimés mais leur fréquence de survenue n'est pas connue :

- bas taux de globules blancs,
- bas taux de plaquettes,
- réaction allergique (par exemple gonflement des lèvres, de la langue, de la face et de la gorge, démangeaisons, éruption cutanée),
- l'apparition ou l'aggravation d'un diabète, acidocétose (cétone dans le sang et les urines) ou coma,
- taux de sucre dans le sang élevé,

- manque de sodium dans le sang,
- perte d'appétit (anorexie),
- perte de poids,
- prise de poids,
- tentatives de suicide et suicide,
- jeux d'argent excessifs,
- sensation agressive,
- agitation,
- nervosité,
- association de fièvre, raideur musculaire, respiration rapide, sueurs, diminution de la conscience, brusques changements de la pression artérielle et du rythme cardiaque,
- convulsions,
- syndrome sérotoninergique (réaction qui peut se traduire par des sentiments d'euphorie, une somnolence, une maladresse, une agitation, une sensation d'égriété, une fièvre, des sueurs ou des contractures musculaires),
- trouble de l'élocution,
- mort subite inexplicée,
- irrégularité du battement cardiaque mettant la vie en péril,
- attaque cardiaque,
- ralentissement de la fréquence cardiaque,
- 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),
- pression artérielle élevée,
- perte de connaissance,
- inhalation accidentelle de nourriture avec un risque de pneumonie,
- spasme des muscles du larynx,
- inflammation du pancréas,
- difficultés à déglutir,
- diarrhée,
- gêne abdominale,
- gêne gastrique,
- insuffisance hépatique,
- inflammation du foie,
- coloration jaune de la peau et du blanc de l'œil,
- anomalie des paramètres biologiques hépatiques,
- rash cutané,
- sensibilité à la lumière,
- calvitie,
- sudation excessive,
- dégradation musculaire anormale qui peut conduire à des problèmes rénaux,
- douleur musculaire,
- rigidité,
- fuite urinaire involontaire,
- difficulté à uriner,
- syndrome de sevrage néonatal en cas d'exposition durant la grossesse,
- érection prolongée et/ou douloureuse,
- difficulté à contrôler la température corporelle ou température excessive,
- douleur thoracique,
- gonflement des mains, des chevilles ou des pieds,
- dans les analyses de sang : variation de la glycémie, augmentation de l'hémoglobine glycosylée.

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.

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et les adolescents

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).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver ABILIFY solution buvable

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation.
A utiliser dans les 6 mois après première ouverture.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ABILIFY solution buvable

- 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 (E 218), le propylène glycol, le parahydroxybenzoate de propyle (E 216), l'hydroxyde de sodium, le glucose, l'eau purifiée et un arôme orange naturel avec d'autres arômes naturels.

Comment se présente ABILIFY solution buvable 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.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,

Wexham, SL3 6PJ - Royaume-Uni

Fabricant

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Italie

Elaiapharm

2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,
06560 Valbonne - France

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

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

България

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0)69 170086-0

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

España

Otsuka Pharmaceutical, S.A.
Tel: +34 93 550 01 00

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33(0)1 47 08 00 00

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5000

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Malta

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Polska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ireland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

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)203 747 5300

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Autres sources d'informations

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

Notice: Information de l'utilisateur

ABILIFY 7,5 mg/ml solution injectable

Aripiprazole

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Garder cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que ABILIFY solution injectable et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ABILIFY solution injectable
3. Comment utiliser ABILIFY solution injectable
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ABILIFY solution injectable
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que ABILIFY solution injectable et dans quels cas est-il utilisé

ABILIFY solution injectable contient le principe actif aripiprazole et appartient à une classe de médicaments appelés antipsychotiques. ABILIFY solution injectable est utilisé pour traiter rapidement les symptômes d'agitation et l'angoisse 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 voie orale n'est pas adapté. Votre médecin remplacera votre traitement par une formulation orale d'ABILIFY dès qu'il le jugera approprié.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ABILIFY solution injectable

N'utilisez jamais ABILIFY solution injectable

- si vous êtes allergique à l'aripiprazole ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Parlez à votre médecin avant de recevoir ABILIFY solution injectable.

Adressez-vous à votre médecin avant le traitement avec ABILIFY solution injectable, 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

- crises d'épilepsie (convulsions), car votre médecin pourra mettre en place une surveillance plus étroite
- Mouvements musculaires involontaires, irréguliers, en particulier au niveau de la face
- Maladies cardiovasculaires (maladies du cœur et de la circulation sanguine), 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'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 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 solution injectable.

Autres médicaments et ABILIFY solution injectable

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Médicaments réduisant la pression artérielle: ABILIFY solution injectable 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.

L'utilisation d'ABILIFY solution injectable avec certains autres médicaments peut nécessiter un changement de votre dose d'ABILIFY solution injectable. 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 solution injectable, 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 solution injectable, vous devez consulter votre médecin.

ABILIFY solution injectable avec des aliments, des boissons et de l'alcool

ABILIFY solution injectable peut être administré pendant ou en dehors des repas.
La consommation d'alcool doit être évitée.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou projetez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Les symptômes suivants peuvent apparaître chez les nouveau-nés dont les mères ont utilisé ABILIFY solution injectable 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 solution injectable, 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 solution injectable

Votre médecin décidera de la dose dont vous avez besoin et de la durée du traitement par ABILIFY. La dose recommandée est de 9,75 mg (1,3 ml) à la première injection. Jusqu'à 3 injections par 24 heures peuvent être administrées. 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 avez reçu plus d'ABILIFY solution injectable que vous n'auriez dû

Ce médicament vous sera administré sous contrôle médical ; il est donc peu probable que vous receviez une dose trop forte. Si vous voyez plusieurs médecins, il est important de leur dire que vous recevez ABILIFY solution injectable.

Si vous manquez une injection d'ABILIFY solution injectable

Il est important de ne pas manquer les doses programmées. Si vous manquez une injection, contactez votre médecin pour programmer l'injection suivante dès que possible. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, posez-les à votre médecin ou votre infirmier/ère.

Si vous cessez de recevoir ABILIFY solution injectable

N'arrêtez pas le traitement simplement parce que vous vous sentez mieux. Il est important de continuer de recevoir ABILIFY solution injectable aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, posez-les à votre médecin ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- diabète,
- insomnie,
- sensations d'anxiété,
- sensation d'agitation, incapacité à demeurer immobile/tranquille,
- mouvements brefs et saccadés involontaires, écriture incontrôlable, jambes sans repos,
- tremblement,
- céphalées,
- sensation de fatigue,
- somnolence,
- étourdissements,
- vision tremblante et trouble,
- diminution de la fréquence des selles ou difficultés de défécation,
- indigestion,
- se sentir mal,
- hypersécrétion de salive,
- vomissements,
- se sentir fatigué.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- augmentation des taux sanguins de prolactine,
- hyperglycémie,
- dépression,
- intérêt sexuel altéré ou hypersexualité,
- mouvements incontrôlables de la bouche, de la langue et des membres (dyskinésie tardive),
- trouble musculaire provoquant des mouvements de torsion (dystonie),
- vision double,
- fréquence cardiaque rapide,
- augmentation de la pression diastolique,
- chute brutale de la pression artérielle en position debout qui provoque des vertiges, étourdissement ou évanouissement,
- hoquet,
- la bouche sèche.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la mise sur le marché d'aripiprazole comprimés mais leur fréquence de survenue n'est pas connue :

- bas taux de globules blancs,
- bas taux de plaquettes,
- réaction allergique (par exemple gonflement des lèvres, de la langue, de la face et de la gorge, démangeaisons, éruption cutanée),
- l'apparition ou l'aggravation d'un diabète, acidocétose (cétone dans le sang et les urines) ou coma,
- taux de sucre dans le sang élevé,
- manque de sodium dans le sang,
- perte d'appétit (anorexie),
- perte de poids,
- prise de poids,
- tentatives de suicide et suicide,
- jeux d'argent excessifs,
- sensation agressive,

- agitation,
- nervosité,
- association de fièvre, raideur musculaire, respiration rapide, sueurs, diminution de la conscience, brusques changements de la pression artérielle et du rythme cardiaque,
- 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),
- trouble de l'élocution,
- mort subite inexplicée,
- irrégularité du battement cardiaque mettant la vie en péril,
- attaque cardiaque,
- ralentissement de la fréquence cardiaque,
- 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),
- pression artérielle élevée,
- perte de connaissance,
- inhalation accidentelle de nourriture avec un risque de pneumonie,
- spasme des muscles du larynx,
- inflammation du pancréas,
- difficultés à déglutir,
- diarrhée,
- gêne abdominale,
- gêne gastrique,
- insuffisance hépatique,
- inflammation du foie,
- coloration jaune de la peau et du blanc de l'œil,
- anomalie des paramètres biologiques hépatiques,
- rash cutané,
- sensibilité à la lumière,
- calvitie,
- sudation excessive,
- dégradation musculaire anormale qui peut conduire à des problèmes rénaux
- douleur musculaire,
- rigidité,
- fuite urinaire involontaire,
- difficulté à uriner,
- syndrome de sevrage néonatal en cas d'exposition durant la grossesse
- érection prolongée et/ou douloureuse,
- difficulté à contrôler la température corporelle ou température excessive,
- douleur thoracique,
- gonflement des mains, des chevilles ou des pieds,
- dans les analyses de sang : variation de la glycémie, augmentation de l'hémoglobine glycosylée.

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.

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et les adolescents

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).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver ABILIFY solution injectable

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte ou sur le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ABILIFY solution injectable

- 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.

Comment se présente ABILIFY solution injectable 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.

Chaque carton contient un flacon de verre de type I pour usage unique avec un bouchon en bromobutyl scellé par un joint détachable en aluminium.

Titulaire de L'autorisation de mise sur le marché

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Royaume-Uni

Fabricant

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Italie

Zambon S.p.A.
Via della Chimica, 9

I-36100 Vicenza(VI) - 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

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

България

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0)69 170086-0

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

España

Otsuka Pharmaceutical, S.A.
Tel: +34 93 550 01 00

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33(0)1 47 08 00 00

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5000

Ireland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Malta

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Polska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 854 528 660

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 854 528 660

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5300

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Autres sources d'informations

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