

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Aripiprazole AB 10 mg comprimés
Aripiprazole AB 15 mg comprimés
Aripiprazole AB 30 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Aripiprazole AB 10 mg comprimés

Chaque comprimé contient 10 mg d'aripiprazole.

Excipient à effet notoire : 66,500 mg de lactose monohydraté par comprimé.

Aripiprazole AB 15 mg comprimés

Chaque comprimé contient 15 mg d'aripiprazole.

Excipient à effet notoire : 99,750 mg de lactose monohydraté par comprimé.

Aripiprazole AB 30 mg comprimés

Chaque comprimé contient 30 mg d'aripiprazole.

Excipient à effet notoire : 199,500 mg de lactose monohydraté par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Aripiprazole AB 10 mg comprimés

Comprimés non enrobés, de forme rectangulaire modifiée, de couleur blanche et portant les inscriptions gravées « 63 » sur une face et « H » sur l'autre face. La taille du comprimé est de 8 mm × 4,5 mm.

Aripiprazole AB 15 mg comprimés

Comprimés non enrobés, de forme ronde (diamètre de 7 mm), de couleur blanche et portant les inscriptions gravées « 64 » sur une face et « H » sur l'autre face.

Aripiprazole AB 30 mg comprimés

Comprimés non enrobés, de forme ronde (diamètre de 9 mm), de couleur blanche et portant les inscriptions gravées « 66 » sur une face et « H » sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Aripiprazole AB est indiqué pour le traitement de la schizophrénie chez les adultes et les adolescents âgé de 15 ans et plus.

Aripiprazole AB est indiqué pour le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères survenant dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I et pour la prévention d'un nouvel épisode maniaque chez les adultes ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et dont les épisodes maniaques ont répondu au traitement par aripiprazole (voir rubrique 5.1).

Aripiprazole AB est indiqué pour le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères survenant dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I chez les adolescents âgés de 13 ans et plus, pendant une durée maximale de 12 semaines (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Schizophrénie : la posologie initiale recommandée d'Aripiprazole AB est de 10 mg/jour ou 15 mg/jour avec une posologie d'entretien de 15 mg/jour, à administrer en une seule prise et indépendamment des repas.

L'intervalle des doses efficaces d'Aripiprazole AB est compris entre 10 mg/jour et 30 mg/jour. Aucune augmentation d'efficacité n'a été démontrée aux doses supérieures à une dose quotidienne de 15 mg, même si certains patients peuvent tirer bénéfice d'une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg.

Épisodes maniaques dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I : la dose initiale recommandée d'aripiprazole est de 15 mg, à prendre une seule fois par jour et indépendamment des repas, en monothérapie ou en thérapie combinée (voir rubrique 5.1). Certains patients peuvent tirer bénéfice d'une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg.

Prévention des récurrences d'épisodes maniaques dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I : pour la prévention des récurrences d'épisodes maniaques chez des patients ayant déjà reçu de l'aripiprazole en monothérapie ou en thérapie combinée, poursuivre le traitement à la même dose. Envisager l'ajustement de la posologie quotidienne, y compris une réduction de la dose, en fonction de l'état clinique du patient.

Population pédiatrique

Schizophrénie chez les adolescents âgés de 15 ans et plus : la posologie recommandée d'aripiprazole est de 10 mg/jour, à administrer en une seule prise et indépendamment des repas.

Débuter le traitement à une dose de 2 mg (en utilisant la solution buvable d'aripiprazole à 1 mg/ml) pendant 2 jours, puis ajuster la dose à 5 mg pendant 2 jours supplémentaires pour atteindre la dose quotidienne recommandée de 10 mg. Lorsqu'elles sont nécessaires, les augmentations ultérieures de la dose doivent s'effectuer par paliers de 5 mg, sans dépasser la dose quotidienne maximale de 30 mg (voir rubrique 5.1).

L'intervalle des doses efficaces d'aripiprazole est compris entre 10 mg/jour et 30 mg/jour. Aucune augmentation d'efficacité n'a été démontrée aux doses supérieures à une dose quotidienne de 10 mg, même si certains patients peuvent tirer bénéfice d'une dose plus élevée.

L'utilisation d'aripiprazole n'est pas recommandée chez les patients schizophrènes âgés de moins de 15 ans, car les données sont insuffisantes concernant la sécurité et l'efficacité chez ces patients (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Épisodes maniaques dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I chez les adolescents âgés de 13 ans et plus : la posologie recommandée d'aripiprazole est de 10 mg/jour, à administrer en une seule prise et indépendamment des repas. Débuter le traitement à une dose de 2 mg (en utilisant la solution buvable d'aripiprazole à 1 mg/ml) pendant 2 jours, puis ajuster la dose à 5 mg pendant 2 jours supplémentaires pour atteindre la dose quotidienne recommandée de 10 mg.

La durée du traitement doit être la durée minimale nécessaire pour maîtriser les symptômes et ne doit pas dépasser 12 semaines. Aucune augmentation d'efficacité n'a été démontrée aux doses supérieures à une dose quotidienne de 10 mg, et l'administration d'une dose quotidienne de 30 mg est associée à une incidence beaucoup plus élevée d'effets indésirables significatifs, notamment des effets de type SEP, une somnolence, une fatigue et une prise de poids (voir rubrique 4.8). Une posologie supérieure à 10 mg/jour ne doit donc être utilisée que dans les cas exceptionnels et les patients recevant cette posologie doivent faire l'objet d'une surveillance clinique étroite (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Les patients plus jeunes présentent un risque accru d'effets indésirables associés à l'aripiprazole. L'utilisation d'Aripiprazole AB n'est donc pas recommandée chez les patients âgés de moins de 13 ans (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Irritabilité associée à un trouble autistique : la sécurité et l'efficacité d'Aripiprazole AB chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à 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'Aripiprazole AB chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Population particulière

Insuffisance hépatique :

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, les données disponibles sont insuffisantes pour émettre des recommandations. L'administration doit s'effectuer avec prudence chez ces patients. Néanmoins, la dose quotidienne maximale de 30 mg doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale :

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Patients âgés :

La sécurité et l'efficacité de l'aripiprazole dans le traitement de la schizophrénie ou les épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I chez les patients âgés de 65 ans et plus n'ont pas été établis. En raison de la sensibilité plus élevée de cette population, envisager l'utilisation d'une dose initiale plus faible lorsque les facteurs cliniques le justifient (voir rubrique 4.4).

Sexe :

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les femmes, par rapport aux hommes (voir rubrique 5.2).

Tabagisme :

Compte tenu du métabolisme d'Aripiprazole AB, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les fumeurs (voir rubrique 4.5).

Ajustements de la dose en raison d'interactions :

En cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou du CYP2D6 et d'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être réduite. Lorsqu'on arrête le traitement par l'inhibiteur du CYP3A4 ou du CYP2D6, la dose d'aripiprazole doit alors être augmentée (voir rubrique 4.5).

En cas d'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 et d'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être augmentée. Lorsqu'on arrête le traitement par l'inducteur du CYP3A4, la dose d'aripiprazole doit alors être réduite à la dose recommandée (voir rubrique 4.5).

Mode d'administration

Les comprimés d'Aripiprazole AB sont destinés à être administrés par voie orale.

Les comprimés orodispersibles ou la solution buvable d'aripiprazole peuvent être utilisés comme une alternative aux comprimés chez les patients qui ont des difficultés à avaler les comprimés d'aripiprazole (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pendant un traitement antipsychotique, l'amélioration de l'état clinique du patient peut prendre plusieurs jours à quelques semaines. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant toute cette période.

Suicidalité :

La survenue d'un comportement suicidaire est inhérente aux maladies psychotiques et aux troubles de l'humeur ; dans certains cas, on a rapporté que ce type de comportement survenait peu après l'instauration ou le passage à un autre traitement antipsychotique, y compris un traitement par aripiprazole (voir rubrique 4.8). Chez les patients à haut risque, le traitement antipsychotique doit s'accompagner d'une surveillance étroite.

Affections cardiovasculaires :

L'aripiprazole doit s'utiliser avec prudence chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire connue (antécédents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque ou troubles de la conduction), une maladie vasculaire cérébrale, des affections susceptibles de favoriser une hypotension (déshydratation, hypovolémie et traitement par des médicaments antihypertenseurs) ou une hypertension, y compris une hypertension accélérée ou maligne.

Des cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été rapportés sous antipsychotiques. Etant donné que les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, identifier tous les facteurs de risque possibles de TEV avant et pendant le traitement par aripiprazole et prendre des mesures préventives.

Allongement de l'intervalle QT :

Au cours des études cliniques portant sur l'aripiprazole, l'incidence de l'allongement de l'intervalle QT était comparable à l'incidence observée sous placebo. L'aripiprazole doit s'utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.8).

Dyskinésie tardive :

Au cours d'études cliniques d'une durée inférieure ou égale à un an, on a mentionné des cas peu fréquents de dyskinésie apparaissant au cours du traitement par aripiprazole. Si des signes ou des symptômes de dyskinésie tardive apparaissent chez un patient sous aripiprazole, envisager une réduction de la dose ou l'interruption du traitement (voir rubrique 4.8). Ces symptômes peuvent temporairement s'aggraver ou même apparaître après l'arrêt du traitement.

Autres symptômes extrapyramidaux :

Au cours d'études cliniques pédiatriques portant sur l'aripiprazole, des cas d'acathisie et de parkinsonisme ont été observés. Si d'autres signes et symptômes extrapyramidaux apparaissent chez un patient prenant de l'aripiprazole, envisager une réduction de la dose et une surveillance clinique étroite.

Syndrome neuroleptique malin (SNM) :

Le SNM est un syndrome potentiellement fatal associé aux antipsychotiques. Au cours des études cliniques, de rares cas de SNM ont été rapportés pendant le traitement par aripiprazole. Les signes cliniques du SNM sont une hyperthermie, une rigidité musculaire, une altération de l'état mental et des signes d'instabilité du système nerveux autonome (pouls irrégulier ou tension artérielle instable, tachycardie, diaphorèse et dysrythmies cardiaques). D'autres signes sont notamment : élévation des taux de créatine phosphokinase, myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë. Néanmoins, des cas d'élévation des taux de créatine phosphokinase et de rhabdomyolyse n'étant pas nécessairement associés à un SNM ont également été rapportés. Si un patient présente des signes et des symptômes évocateurs d'un SNM, ou une hyperthermie inexpliquée sans autres signes cliniques de SNM, interrompre l'administration de tous les antipsychotiques, y compris de l'aripiprazole (voir rubrique 4.8).

Convulsions :

Au cours des études cliniques, des cas peu fréquents de convulsions ont été rapportés pendant le traitement par aripiprazole. L'aripiprazole doit donc s'utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou ayant des affections s'accompagnant de convulsions (voir rubrique 4.8).

Patients âgés atteints d'une psychose associée à une démence :

Mortalité accrue :

Au cours de trois études cliniques contrôlées par placebo portant sur l'administration d'aripiprazole à des patients âgés ayant une psychose associée à une maladie d'Alzheimer (n = 938 ; âge moyen : 82,4 ans ; intervalle : 56 à 99 ans), les patients traités par aripiprazole présentaient un risque plus élevé de décès que les patients recevant le placebo. Le taux de décès chez les patients sous aripiprazole était de 3,5 %, tandis qu'il était de 1,7 % dans le groupe placebo. Même si les causes des décès étaient variées, la plupart des décès semblaient d'origine cardiovasculaire (p. ex. insuffisance cardiaque, mort subite) ou infectieuse (p. ex. pneumonie) (voir rubrique 4.8).

Effets indésirables vasculaires cérébraux :

Au cours des mêmes études, des effets indésirables vasculaires cérébraux (p. ex. accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire), dont certains se sont avérés fatals, ont été mentionnés chez les patients (âge moyen : 84 ans ; intervalle : 78 à 88 ans). Globalement, au cours de ces études, des effets indésirables vasculaires cérébraux ont été rapportés chez 1,3 % des patients sous aripiprazole et chez 0,6 % des patients recevant le placebo. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Néanmoins, au cours de l'une de ces études, qui était une étude à dose fixe, une réponse dose-dépendante significative a été constatée au niveau des effets indésirables vasculaires cérébraux chez les patients sous aripiprazole (voir rubrique 4.8).

Aripiprazole AB n'est pas indiqué pour le traitement des patients présentant des états psychotiques associés à une démence.

Hyperglycémie et diabète :

Une hyperglycémie a été rapportée chez des patients traités par des antipsychotiques atypiques, y compris l'aripiprazole ; dans certains cas, cette hyperglycémie était extrême et associée à une acidocétose ou à un coma hyperosmolaire, ou pouvait mener au décès. Les facteurs de risque pouvant prédisposer les patients à des complications sévères sont notamment l'obésité et des antécédents familiaux de diabète. Au cours des études cliniques portant sur l'aripiprazole, aucune différence

significative n'a été observée par rapport au placebo au niveau des taux d'incidence des effets indésirables liés à l'hyperglycémie (y compris le diabète) ou au niveau des valeurs anormales de la glycémie. Des estimations précises du risque de survenue d'effets indésirables liés à l'hyperglycémie chez les patients traités par aripiprazole ou par d'autres antipsychotiques atypiques, ne sont pas disponibles et il est donc impossible d'établir des comparaisons directes. Les signes et symptômes d'hyperglycémie (p. ex. polydipsie, polyurie, polyphagie et faiblesse) doivent être recherchés chez les patients traités par tout antipsychotique atypique, y compris l'aripiprazole. Les patients diabétiques ou présentant des facteurs de risque de diabète doivent faire l'objet d'une surveillance régulière afin de détecter toute détérioration du contrôle glycémique (voir rubrique 4.8).

Hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité, se caractérisant par des symptômes allergiques, peuvent survenir avec l'aripiprazole (voir rubrique 4.8).

Prise de poids :

Une prise de poids s'observe fréquemment chez les patients atteints de schizophrénie ou d'une manie bipolaire, en raison de comorbidités, de l'utilisation d'antipsychotiques connus pour induire une prise de poids et d'une mauvaise hygiène de vie. Cette prise de poids peut induire des complications sévères. Après la commercialisation du médicament, une prise de poids a été rapportée chez des patients sous aripiprazole. Lorsqu'une prise de poids était observée, les patients concernés étaient généralement des patients présentant des facteurs de risque significatifs tels que des antécédents de diabète, une affection thyroïdienne ou un adénome hypophysaire. Les études cliniques ont révélé que l'aripiprazole n'induisait aucune prise de poids cliniquement significative chez les adultes (voir rubrique 5.1). Au cours des études cliniques réalisées chez des patients adolescents atteints de manie bipolaire, on a constaté que l'aripiprazole était associé à une prise de poids après 4 semaines de traitement. La prise de poids doit être surveillée chez les patients adolescents atteints de manie bipolaire. Si la prise de poids est cliniquement significative, envisager une réduction de la dose (voir rubrique 4.8).

Dysphagie :

Des troubles du transit œsophagien et des inhalations du contenu gastrique ont été associés à l'utilisation d'antipsychotiques, y compris l'aripiprazole. L'aripiprazole doit s'utiliser avec prudence chez les patients présentant un risque de pneumonie de déglutition.

Pathologie du jeu et autres troubles du contrôle des impulsions :

Les patients peuvent éprouver des impulsions accrues, en particulier pour le jeu, et l'incapacité de contrôler ces impulsions tout en prenant de l'aripiprazole. D'autres impulsions signalées comprennent : des pulsions sexuelles accrues, des achats compulsifs, une hyperphagie boulimique ou une alimentation compulsive et d'autres comportements impulsifs et compulsifs. Il est important pour les prescripteurs d'interroger spécifiquement les patients ou leurs soignants sur le développement de nouvelles impulsions, ou leur augmentation, pour le jeu, des pulsions sexuelles, des achats compulsifs, de l'alimentation excessive ou compulsive ou d'autres impulsions lorsqu'ils sont sous traitement avec de l'aripiprazole. Il convient de noter que les symptômes du trouble du contrôle des impulsions peuvent être associés au trouble sous-jacent ; cependant, dans certains cas, des impulsions ont disparu lorsque la dose a été réduite ou que le médicament a été interrompu. Les troubles du contrôle des impulsions peuvent nuire au patient et à d'autres personnes s'ils ne sont pas reconnus. Envisager de réduire la dose ou d'arrêter le médicament si un patient développe de telles impulsions alors qu'il prend de l'aripiprazole (voir rubrique 4.8).

Patients présentant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) comme facteur de comorbidité :

Malgré la fréquence élevée de comorbidité du trouble bipolaire de type I et du TDAH, des données de sécurité très limitées sont disponibles concernant l'utilisation concomitante d'aripiprazole et de

psychostimulants ; une prudence extrême est donc de rigueur en cas d'administration concomitante de ces médicaments.

Chutes :

L'aripiprazole peut provoquer somnolence, hypotension orthostatique, instabilité motrice et sensorielle, ce qui peut entraîner des chutes. Des précautions doivent être prises lors du traitement de patients à haut risque, et une dose initiale plus faible doit être envisagée (par exemple, patients âgés ou débilisés, voir rubrique 4.2).

Lactose :

Aripiprazole AB comprimés contiennent du lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

En raison de son activité antagoniste sur les récepteurs $\alpha 1$ -adrénergiques, l'aripiprazole peut renforcer l'effet de certains antihypertenseurs.

En raison des effets importants de l'aripiprazole sur le système nerveux central (SNC), la prudence est de rigueur lorsqu'on administre l'aripiprazole avec de l'alcool ou d'autres médicaments agissant sur le SNC ayant certains effets indésirables communs, notamment la sédation (voir rubrique 4.8).

La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante d'aripiprazole et de médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT ou un déséquilibre électrolytique.

Autres médicaments pouvant avoir un effet sur l'aripiprazole

La famotidine, un 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 étant cliniquement significatif.

L'aripiprazole est métabolisé par de multiples voies impliquant les enzymes CYP2D6 et CYP3A4 mais pas les enzymes CYP1A. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les fumeurs.

Quinidine et autres inhibiteurs du CYP2D6

Au cours d'une étude clinique réalisée chez des sujets sains, un inhibiteur puissant du CYP2D6 (quinidine) a induit une augmentation de 107 % de l'ASC de l'aripiprazole, tandis que la C_{max} était inchangée. L'ASC et la C_{max} du déhydro-aripiprazole, le métabolite actif, diminuaient respectivement de 32 % et 47 %. En cas d'administration concomitante avec la quinidine, la dose d'aripiprazole doit être réduite de moitié environ par rapport à la dose prescrite. On peut s'attendre à ce que d'autres inhibiteurs puissants du CYP2D6, tels que la fluoxétine et la paroxétine, induisent des effets similaires et nécessitent donc les mêmes réductions de dose.

Kétoconazole et autres inhibiteurs du CYP3A4

Au cours d'une étude clinique réalisée chez des sujets sains, un inhibiteur puissant du CYP3A4 (kétoconazole) a induit une augmentation respective de 63 % et 37 % de l'ASC et de la C_{max} de l'aripiprazole. L'ASC et la C_{max} du déhydro-aripiprazole augmentaient respectivement de 77 % et 43 %. Chez les métaboliseurs lents pour le CYP2D6, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut induire une augmentation des concentrations plasmatiques d'aripiprazole, par comparaison aux métaboliseurs rapides pour le CYP2D6. Lorsqu'on envisage l'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 avec l'aripiprazole, les bénéfices escomptés doivent être supérieurs aux risques potentiels pour le patient. En cas d'administration concomitante avec le kétoconazole, la dose d'aripiprazole doit être réduite de moitié environ par rapport à la dose prescrite. On peut s'attendre à ce que d'autres inhibiteurs puissants du

CYP3A4, tels que l'itraconazole et les inhibiteurs de la protéase du VIH, induisent des effets similaires et nécessitent donc les mêmes réductions de dose (voir rubrique 4.2).

A l'arrêt du traitement par l'inhibiteur du CYP2D6 ou du CYP3A4, augmenter la posologie de l'aripiprazole pour la ramener au niveau utilisé avant le début de la thérapie concomitante.

En cas d'utilisation concomitante de faibles inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex. diltiazem) ou du CYP2D6 (p.ex. escitalopram) avec l'aripiprazole, on peut s'attendre à une augmentation modérée des concentrations plasmatiques d'aripiprazole.

Carbamazépine et autres inducteurs du CYP3A4

Après l'administration concomitante de carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4, et d'aripiprazole oral à des patients atteints de schizophrénie ou de troubles psychotiques, les moyennes géométriques des valeurs de la C_{max} et de l'ASC de l'aripiprazole étaient respectivement 68 % et 73 % plus faibles, par comparaison aux valeurs obtenues avec l'aripiprazole (30 mg) administré seul. De manière similaire, après l'administration concomitante de carbamazépine, les moyennes géométriques des valeurs de la C_{max} et de l'ASC du déhydro-aripiprazole étaient respectivement 69 % et 71 % plus faibles, par comparaison aux valeurs obtenues avec l'aripiprazole administré seul.

La dose d'aripiprazole doit être doublée en cas d'administration concomitante avec la carbamazépine. On peut s'attendre à ce que l'administration concomitante d'aripiprazole et d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 (tels que la rifampicine, la rifabutine, la phénytoïne, le phénobarbital, la primidone, l'éfavirenz, la névirapine et le millepertuis) induisent des effets similaires et nécessitent donc les mêmes augmentations de dose. A l'arrêt du traitement par les inducteurs puissants du CYP3A4, réduire la posologie de l'aripiprazole pour la ramener à la dose recommandée.

Valproate et lithium

Aucune modification cliniquement significative des concentrations d'aripiprazole n'a été observée en cas d'administration concomitante avec le valproate ou le lithium et aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire lorsque du valproate ou du lithium sont administrés avec l'aripiprazole.

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 dextrométhorphan/ 3-méthoxymorphinane), du CYP2C9 (warfarine), du CYP2C19 (oméprazole) et du CYP3A4 (dextrométhorphan). De plus, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole n'ont pas démontré de potentiel d'altération du métabolisme dépendant du CYP1A2 *in vitro*. Par conséquent, il est peu probable que l'aripiprazole soit à l'origine d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives impliquant ces enzymes.

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

Syndrome sérotoninergique :

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés chez des patients sous aripiprazole. Les signes et les symptômes possibles de cette affection peuvent en particulier survenir en cas d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine/les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine et de noradrénaline (ISRS/ISRN), ou avec des médicaments connus pour augmenter les concentrations d'aripiprazole (voir rubrique 4.8).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a évalué l'utilisation de l'aripiprazole chez la femme enceinte. Des anomalies congénitales ont été rapportées ; néanmoins, aucun lien causal avec le traitement par aripiprazole n'a pu être établi.

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas permis d'exclure une toxicité potentielle sur le développement (voir rubrique 5.3). Il faut conseiller aux patientes d'avertir leur médecin si elles tombent enceintes ou si elles souhaitent tomber enceintes pendant le traitement par aripiprazole. En raison de l'insuffisance des données de sécurité chez l'être humain et des inquiétudes soulevées par les études de reproduction réalisées chez l'animal, ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si les bénéfices escomptés justifient clairement le risque potentiel pour le fœtus.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (y compris à l'aripiprazole) pendant le troisième trimestre de la grossesse présentent un risque de réactions indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, dont la sévérité et la durée peuvent varier après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire ou troubles de l'alimentation. Les nouveau-nés doivent donc faire l'objet d'une surveillance attentive (voir rubrique 4.8).

Allaitement

L'aripiprazole et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'être humain. Une décision doit être prise soit pour ne pas allaiter soit pour interrompre/s'abstenir du traitement par aripiprazole en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant par rapport au bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

L'aripiprazole n'a pas altéré la fertilité dans les études de toxicité de la reproduction.

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

L'aripiprazole a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines en raison de ses effets potentiels sur le système nerveux et sur la vue, tels que sédation, somnolence, syncope, vision trouble, diplopie (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques contrôlées par placebo sont l'acathisie et les nausées, qui sont tous deux des effets indésirables survenant chez plus de 3 % des patients recevant un traitement oral par aripiprazole.

Tableau des effets indésirables

L'incidence des effets indésirables (EI) associés au traitement par aripiprazole est présentée ci-dessous sous forme de tableau. Le tableau est basé sur les effets indésirables rapportés pendant les essais cliniques et/ou l'utilisation après commercialisation.

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			Leukopenia Neutropenia Thrombocytopenia
Affection 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, réduction des taux sanguins de prolactine	Coma diabétique hyperosmolaire Acidocétose diabétique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diabetes mellitus	Hyperglycémie	Hyponatrémie Anorexie
Affections psychiatriques	Insomnie Anxiété Impatiences	Dépression Hypersexualité	Tentative de suicide, idées suicidaires, suicide accompli (voir rubrique 4.4) Pathologie du jeu Troubles du contrôle des impulsions Hyperphagie boulimique Achats compulsifs Automatisme ambulatoire Agressivité Agitation Nervosité
Affections du système nerveux	Akathisie Trouble extrapyramidal Tremblement Céphalée Sédation Somnolence Sensation vertigineuse	Dyskinésie tardive Dystonie Syndrome des jambes sans repos	Syndrome malin des neuroleptiques Etat de grand mal épileptique Syndrome sérotoninergique Trouble de la parole
Affections oculaires	Vision trouble	Diplopie Photophobie	Crise oculogyre
Affections cardiaques		Tachycardie	Mort subite inexplicée Torsades de pointes Arythmies ventriculaires Arrêt cardiaque Bradycardie
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique	Thromboembolie veineuse (y compris embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde)

			Hypertension Syncope
Affections respiratoires, thoracique et médiastinales		Hoquet	Pneumonie de déglutition Laryngospasme Spasme oropharyngé
Affections gastrointestinales	Constipation Dyspepsie Nausées Ptyalisme Vomissement		Pancréatite Dysphagie Diarrhée Gène abdominale Gène de l'estomac
Affections hépatobiliaires			Insuffisance hépatique Hépatite Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash Réaction de photosensibilité Alopécie Hyperhidrose Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)
Affections musculosquelettiques 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 OEdème périphérique
Investigations			Perte de poids Prise de poids Augmentation du taux d'alanine aminotransférase Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase Augmentation de la Gamma-glutamyltransférase Augmentation de l'alkaline phosphatase, Allongement de l'intervalle QT Glycémie augmentée

			Hémoglobine glycosylée augmentée Fluctuation du glucose sanguine Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine
--	--	--	---

Description de certains effets indésirables

Adultes

Symptômes extrapyramidaux (SEP)

Schizophrénie – au cours d’une étude contrôlée, à long terme, d’une durée de 52 semaines, les patients traités par aripiprazole présentaient une incidence globale plus faible (25,8 %) de SEP (incluant des cas de parkinsonisme, d’acathisie, de dystonie et de dyskinésie) que les patients traités par halopéridol (57,3 %). Au cours d’une étude à long terme d’une durée de 26 semaines, contrôlée par placebo, l’incidence des SEP était de 19 % chez les patients sous aripiprazole et de 13,1 % chez les patients recevant le placebo. Au cours d’une autre étude contrôlée, à long terme, d’une durée de 26 semaines, l’incidence des SEP était de 14,8 % chez les patients traités par aripiprazole et de 15,1 % chez les patients sous olanzapine.

Episodes maniaques dans le cadre d’un trouble bipolaire de type I – au cours d’une étude contrôlée de 12 semaines, l’incidence des SEP était de 23,5 % chez les patients sous aripiprazole et de 53,3 % chez les patients traités par halopéridol. Au cours d’une autre étude de 12 semaines, l’incidence des SEP était de 26,6 % chez les patients traités par aripiprazole et de 17,6 % chez les patients sous lithium. Au cours de la phase d’entretien à long terme de 26 semaines d’une étude contrôlée par placebo, l’incidence des SEP était de 18,2 % chez les patients traités par aripiprazole et de 15,7 % chez les patients recevant le placebo.

Acathisie

Au cours des études contrôlées par placebo, l’incidence de l’acathisie chez les patients atteints d’un trouble bipolaire était de 12,1 % sous aripiprazole et de 3,2 % sous placebo. Chez les patients atteints de schizophrénie, l’incidence de l’acathisie était de 6,2 % sous aripiprazole et de 3,0 % sous placebo.

Dystonie

Effet de classe : des symptômes de dystonie et des contractions anormales et prolongées de groupes musculaires peuvent survenir chez les patients sensibles durant les premiers jours du traitement. Les symptômes dystoniques sont notamment : spasmes des muscles de la nuque, évoluant parfois vers une sensation d’oppression de la gorge, difficultés à avaler, difficultés respiratoires et/ou protrusion de la langue. Alors que ces symptômes peuvent survenir à faibles doses, ils sont plus fréquents et plus sévères avec les antipsychotiques de première génération de forte puissance et à doses plus élevées. Un risque plus élevé de dystonie aiguë est observé chez les hommes et chez les patients plus 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

Au cours d'une étude clinique à court terme, contrôlée par placebo, réalisée chez 302 adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, la fréquence et la nature des effets indésirables étaient similaires à celles des effets indésirables observés chez les adultes, à l'exception des réactions suivantes qui ont été rapportées plus fréquemment chez les adolescents que chez les adultes traités par aripiprazole (et plus fréquemment que sous placebo) :

Une somnolence/sédation et des symptômes extrapyramidaux étaient très fréquemment rapportés ($\geq 1/10$) ; une sécheresse buccale, une augmentation de l'appétit et une hypotension orthostatique étaient fréquemment rapportées ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Au cours de la phase d'extension réalisée en ouvert durant 26 semaines, le profil de sécurité était similaire à celui observé au cours de l'étude à court terme contrôlée par placebo.

Le profil de tolérance d'un essai contrôle 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Au sein de la population globale des adolescents atteints de schizophrénie (âgés de 13 à 17 ans) et ayant subi une exposition de maximum 2 ans, l'incidence de taux sériques faibles de prolactine chez les filles (< 3 ng/ml) et les garçons (< 2 ng/ml) était respectivement de 29,5 % et 48,3 %. Au sein de la population des adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie et ayant subi une exposition à des doses de 5 mg à 30 mg d'aripiprazole pendant maximum 72 mois, l'incidence de taux sériques faibles de prolactine chez les filles (< 3 ng/ml) et 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.

Épisodes maniaques dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I chez les adolescents âgés de 13 ans et plus

Chez les adolescents atteints d'un trouble bipolaire de type I, la fréquence et la nature des effets indésirables étaient similaires à celles des effets indésirables observés chez les adultes, à l'exception des réactions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), somnolence (23,0 %), symptômes extrapyramidaux (18,4 %), acathisie (16,0 %) et fatigue (11,8 %) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, augmentation de la fréquence cardiaque, prise de poids, augmentation de l'appétit, spasmes musculaires et dyskinésie.

Les effets indésirables suivants étaient potentiellement dose-dépendants : symptômes extrapyramidaux (les incidences étaient de 9,1 % pour une dose de 10 mg, de 28,8 % pour une dose de 30 mg et de 1,7 % pour le placebo) ; et acathisie (les incidences étaient de 12,1 % pour une dose de 10 mg, de 20,3 % pour une dose de 30 mg et de 1,7 % pour le placebo).

Chez des adolescents atteints d'un trouble bipolaire de type I, les variations moyennes du poids corporel à 12 et 30 semaines étaient respectivement de 2,4 kg et 5,8 kg avec l'aripiprazole et respectivement de 0,2 kg et 2,3 kg avec le placebo.

Au sein de la population pédiatrique, une somnolence et une fatigue étaient plus fréquemment observées chez les patients ayant un trouble bipolaire que chez les patients atteints de schizophrénie.

Au sein de la population pédiatrique atteinte d'un trouble bipolaire (patients âgés de 10 à 17 ans) ayant subi une exposition de maximum 30 semaines, l'incidence de taux sériques faibles de prolactine était de 28,0 % chez les filles (< 3 ng/ml) et de 53,3 % chez les garçons (< 2 ng/ml).

Pathologie du jeu et autres troubles du contrôle des impulsions

La pathologie du jeu, l'hypersexualité, les achats compulsifs, l'hyperphagie boulimique et l'alimentation compulsive peuvent se manifester chez les patients traités par l'aripiprazole (voir rubrique 4.4).

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 :

Agence Fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

Au cours des études cliniques et de l'expérience acquise après la commercialisation du médicament, des cas accidentels ou intentionnels de surdosage aigu d'aripiprazole administré seul à des doses estimées allant jusqu'à 1 260 mg, ont été rapportés chez des patients adultes et aucun de ces cas ne s'est avéré fatal. Les signes et symptômes rapportés pouvant être cliniquement significatifs incluaient une léthargie, une augmentation de la tension artérielle, une somnolence, une tachycardie, des nausées, des vomissements et une diarrhée. De plus, des cas de surdosage accidentels ont été rapportés chez des enfants avec l'aripiprazole administré seul (à des doses allant jusqu'à 195 mg), et aucun de ces cas ne s'est avéré fatal. Les signes et symptômes cliniques rapportés potentiellement graves incluaient une somnolence, une perte de connaissance transitoire et des symptômes extrapyramidaux.

Prise en charge du surdosage

La prise en charge du surdosage est essentiellement symptomatique et inclut le maintien de la perméabilité des voies respiratoires, une oxygénation et une ventilation ainsi que la prise en charge des symptômes. Envisager la possibilité d'une implication de plusieurs médicaments. Par conséquent, débiter immédiatement une surveillance cardiovasculaire, qui doit inclure une surveillance continue par électrocardiogramme en vue de détecter les éventuelles arythmies. En cas de confirmation ou de suspicion d'un surdosage d'aripiprazole, poursuivre une surveillance médicale étroite et la surveillance cardiovasculaire jusqu'au rétablissement du patient.

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

Hémodialyse

Même s'il n'existe aucune information concernant l'effet de l'hémodialyse sur le traitement d'un surdosage d'aripiprazole, il est peu probable qu'elle soit utile pour la prise en charge du surdosage, car l'aripiprazole se lie fortement aux protéines plasmatiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Psycholeptiques, autres antipsychotiques, code ATC : N05AX12.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action proposé repose sur le principe que l'efficacité de l'aripiprazole dans le traitement de la schizophrénie et du trouble bipolaire de type I est secondaire à l'association de son action agoniste partielle sur les récepteurs dopaminergiques D2 et sérotoninergiques 5-HT_{1A} et de son action antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A}. L'aripiprazole présentait des propriétés antagonistes dans des modèles animaux d'hyperactivité dopaminergique, et des propriétés agonistes dans des modèles animaux d'hypoactivité dopaminergique. L'aripiprazole présentait une affinité élevée *in vitro* pour les récepteurs dopaminergiques D2 et D3 et les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A}, ainsi qu'une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D4, sérotoninergiques 5-HT_{2C} et 5-HT₇, alpha-1-adrénrgiques et histaminiques H1. L'aripiprazole présentait également une affinité modérée pour le site de recapture de la sérotonine et aucune 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.

Chez des sujets sains, l'administration de doses d'aripiprazole variant entre 0,5 mg et 30 mg, une fois par jour, pendant 2 semaines, a induit une réduction dose-dépendante de la liaison du ¹¹C-raclopride, un ligand du récepteur D2/D3, au niveau du noyau caudé et du putamen, détectée par la tomographie par émission de positons.

Efficacité et sécurité clinique

Adultes

Schizophrénie

Au cours de trois études à court terme (4 à 6 semaines), contrôlées par placebo et réalisées chez 1 228 patients adultes atteints de schizophrénie présentant des symptômes positifs ou négatifs, l'aripiprazole a été associé à une amélioration significativement plus importante d'un point de vue statistique des symptômes psychotiques, par comparaison au placebo.

Chez des patients adultes ayant initialement répondu au traitement, l'aripiprazole est efficace pour maintenir l'amélioration clinique pendant la poursuite de la thérapie. Au cours d'une étude contrôlée par halopéridol, le taux de patients répondant au traitement et présentant un maintien de la réponse au traitement à 52 semaines était similaire dans les deux groupes (77 % chez les patients sous aripiprazole et 73 % chez les patients sous halopéridol). Le taux global de patients ayant terminé l'étude était significativement plus élevé pour les patients sous aripiprazole (43 %) que pour les patients sous halopéridol (30 %). Les scores réels obtenus aux échelles d'évaluation, utilisés comme critères d'évaluation secondaires, notamment les scores obtenus à l'échelle PANSS et à l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Asberg (MADRS), ont mis en évidence une amélioration significative par rapport à l'halopéridol.

Au cours d'une étude contrôlée par placebo, réalisée durant 26 semaines chez des patients adultes atteints d'une schizophrénie chronique stabilisée, la réduction du taux de rechutes était significativement plus élevée dans le groupe aripiprazole (34 %) que dans le groupe placebo (57 %).

Prise de poids

Les études cliniques ont révélé que l'aripiprazole n'induit aucune prise de poids cliniquement significative. Au cours d'une étude multinationale de 26 semaines, réalisée en double aveugle, contrôlée par olanzapine, ayant inclus 314 patients adultes et dont le critère d'évaluation primaire était la prise de poids, le nombre de patients ayant présenté une prise de poids d'au moins 7 % par rapport à l'état initial (c.-à-d. une prise de poids d'au moins 5,6 kg pour un poids moyen initial d'environ 80,5 kg) était significativement inférieur sous aripiprazole (n=18, soit 13 % des patients évaluable), par comparaison à l'olanzapine (n=45, soit 33 % des patients évaluable).

Paramètres lipidiques

Au cours d'une méta-analyse des données issues d'études cliniques contrôlées par placebo, réalisées chez des adultes et portant sur les paramètres lipidiques, on a constaté que l'aripiprazole n'induit aucune modification cliniquement significative des taux de cholestérol total, de triglycérides, de lipoprotéines à haute densité (HDL) et de lipoprotéines à basse densité (LDL).

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 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.

Épisodes maniaques dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I

Au cours de deux études de 3 semaines, contrôlées par placebo, réalisées en monothérapie avec une dose flexible, chez des patients présentant un épisode maniaque ou mixte dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I, l'efficacité de l'aripiprazole s'est avérée supérieure à celle du placebo pour réduire les symptômes maniaques sur une durée de 3 semaines. Ces études incluaient des patients avec ou sans caractéristiques psychotiques et avec ou sans évolution à cycles rapides.

Au cours d'une étude de 3 semaines, contrôlée par placebo, réalisée en monothérapie avec une dose fixe, chez des patients présentant un épisode maniaque ou mixte dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I, l'aripiprazole ne s'est pas avéré plus efficace que le placebo.

Au cours de deux études de 12 semaines, contrôlées par placebo et par témoin actif, réalisées en monothérapie chez des patients présentant un épisode maniaque ou mixte dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I, avec ou sans caractéristiques psychotiques, l'efficacité de l'aripiprazole était supérieure à celle du placebo à 3 semaines et se maintenait à un niveau comparable à celle du lithium ou de l'halopéridol à 12 semaines. Avec l'aripiprazole, la proportion de patients en rémission symptomatique de la manie était également comparable à 12 semaines, par rapport au lithium ou à l'halopéridol.

Au cours d'une étude de 6 semaines, contrôlée par placebo et réalisée chez des patients présentant un épisode maniaque ou mixte dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I, avec ou sans caractéristiques psychotiques et qui ne répondaient partiellement pas à un traitement par lithium ou à une monothérapie de valproate, administré(e) pendant 2 semaines aux taux sériques thérapeutiques, l'ajout d'aripiprazole en traitement adjuvant a permis d'obtenir une efficacité supérieure à celle du lithium ou de la monothérapie de valproate, pour réduire les symptômes maniaques.

Au cours d'une étude de 26 semaines, contrôlée par placebo et suivie d'une phase d'extension de 74 semaines, réalisée chez des patients maniaques ayant obtenu une rémission sous aripiprazole pendant la phase de stabilisation précédant la randomisation, l'efficacité de l'aripiprazole s'est avérée supérieure à celle du placebo pour la prévention d'une récurrence du trouble bipolaire, principalement pour la prévention d'une rechute en phase maniaque, mais l'aripiprazole n'était pas plus efficace que le placebo pour prévenir une rechute en phase dépressive.

Au cours d'une étude de 52 semaines, contrôlée par placebo et réalisée chez des patients présentant un épisode maniaque ou mixte dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I et ayant obtenu une rémission prolongée (avec des scores totaux aux échelles Y-MRS [Young Mania Rating Scale] et

MADRS $\leq$ 12) sous aripiprazole (10 mg/jour à 30 mg/jour) comme traitement adjuvant au lithium ou au valproate pendant 12 semaines consécutives, l'ajout d'aripiprazole a permis d'obtenir une efficacité supérieure par rapport au placebo, avec une réduction du risque de 46 % (*hazard ratio* de 0,54) dans la prévention d'une récurrence du trouble bipolaire et une réduction du risque de 65 % (*hazard ratio* de 0,35) dans la prévention d'une rechute en phase maniaque, par comparaison à l'ajout d'un placebo, mais l'aripiprazole n'était pas plus efficace que le placebo pour prévenir une rechute en phase dépressive. L'effet de l'ajout d'aripiprazole sur le critère d'évaluation secondaire, c.-à-d. le score CGI-BP (Clinical Global Impression – Bipolar version) de sévérité de la maladie (SOI ; manie), s'est avéré supérieur par rapport au placebo.

Au cours de cette étude, les investigateurs ont réparti les patients pour recevoir, en ouvert, du lithium ou une monothérapie de valproate, en vue de déterminer une non-réponse partielle. Les patients étaient stabilisés pendant au moins 12 semaines consécutives avec l'association d'aripiprazole et d'un même stabilisateur de l'humeur.

Les patients stabilisés étaient ensuite randomisés pour poursuivre la prise du même stabilisateur de l'humeur avec l'aripiprazole ou le placebo administré en double aveugle. Quatre sous-groupes de traitement ont été évalués pendant la phase randomisée : aripiprazole + lithium ; aripiprazole + valproate ; placebo + lithium ; placebo + valproate.

Les taux de récurrence de tout épisode thymique, estimés selon la méthode de Kaplan-Meier pour le bras de traitement adjuvant, étaient de 16 % pour le groupe aripiprazole + lithium et 18 % pour le groupe aripiprazole + valproate, contre 45 % pour le groupe placebo + lithium et 19 % pour le groupe placebo + valproate.

Population pédiatrique

Schizophrénie chez les adolescents

Au cours d'une étude de 6 semaines, contrôlée par placebo et réalisée chez 302 patients adolescents atteints de schizophrénie (âgés de 13 à 17 ans) et présentant des symptômes positifs ou négatifs, le traitement par aripiprazole était associé à une amélioration significativement plus importante d'un point de vue statistique des symptômes psychotiques, par comparaison au placebo.

Au cours d'une sous-analyse réalisée parmi les patients adolescents âgés de 15 à 17 ans, qui représentaient 74 % de la population totale incluse, un maintien de l'effet était observé durant la phase d'extension de 26 semaines réalisée 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 à 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 à 14 ans) n'était pas précisé, 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.

Épisodes maniaques dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I chez les enfants et les adolescents

L'aripiprazole a été étudié au cours d'une étude de 30 semaines contrôlée par placebo réalisée chez 296 enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans) répondant aux critères du DSM-IV (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux) pour le trouble bipolaire de type I avec épisodes maniaques ou mixtes associés ou non à des caractéristiques psychotiques, et présentant un score Y-

MRS ≥ 20 à l'état initial. Parmi les patients inclus dans l'analyse principale d'efficacité, 139 patients présentaient un diagnostic de TDAH comme facteur de comorbidité.

L'aripiprazole était supérieur au placebo, en termes de variation par rapport à l'état initial du score Y-MRS total à 4 et 12 semaines. Au cours d'une analyse post-hoc, l'amélioration par rapport au placebo était plus marquée chez les patients présentant une comorbidité associée de TDAH, par comparaison au groupe de patients sans TDAH, où il n'y avait aucune différence avec le placebo. L'effet sur la prévention des récurrences n'a pas été établi.

Les effets indésirables les plus fréquents survenus au cours du traitement chez des patients recevant 30 mg d'aripiprazole étaient les symptômes extrapyramidaux (28,3 %), la somnolence (27,3 %), les céphalées (23,2 %) et les nausées (14,1 %). La prise de poids moyenne pendant la durée de 30 semaines était de 2,9 kg, tandis qu'elle était de 0,98 kg chez les patients recevant 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 au cours de deux études de 8 semaines contrôlées par placebo [l'une avec une dose flexible (2 mg/jour à 15 mg/jour) et l'autre avec une dose fixe (5 mg/jour, 10 mg/jour ou 15 mg/jour)] et d'une étude de 52 semaines réalisée en ouvert. Au cours de ces études, la posologie initiale était de 2 mg/jour ; cette posologie était ensuite portée à 5 mg/jour après une semaine, puis augmentée par paliers hebdomadaires de 5 mg/jour jusqu'à l'obtention de la dose cible. Plus de 75 % des patients étaient âgés de moins de 13 ans. L'efficacité de l'aripiprazole était statistiquement supérieure à celle du placebo en termes de score obtenu à la sous-échelle ABC (« *Aberrant Behaviour Checklist* ») d'évaluation de l'irritabilité. Néanmoins, la pertinence clinique de ces résultats n'a pas été établie. Le profil de sécurité incluait la prise de poids et les variations des taux de prolactine. La durée de l'étude de sécurité à long terme était limitée à 52 semaines. Au cours de la méta-analyse de ces études, l'incidence de taux sériques faibles de prolactine chez les filles (< 3 ng/mL) et les garçons (< 2 ng/mL) parmi les patients traités par aripiprazole, était respectivement de 27/46 (58,7 %) et 258/298 (86,6 %). Au cours des études contrôlées par placebo, la prise de poids moyenne était de 0,4 kg pour le placebo et de 1,6 kg pour l'aripiprazole.

L'aripiprazole a également été étudié au cours d'une étude d'entretien à long terme contrôlée par placebo. Après une phase de stabilisation de 13 à 26 semaines sous aripiprazole (2 mg/jour à 15 mg/jour), les patients présentant une réponse stable poursuivaient le traitement par aripiprazole ou passaient à un traitement par placebo pendant 16 semaines supplémentaires. Les taux de rechute estimés à 16 semaines selon la méthode de Kaplan-Meier étaient de 35 % pour l'aripiprazole et de 52 % pour le placebo ; le *hazard ratio* de rechute au cours d'une période de 16 semaines (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, et des augmentations moyennes supplémentaires de 2,2 kg pour l'aripiprazole et de 0,6 kg pour le placebo ont été observées au cours de la seconde phase de l'étude (16 semaines). Les symptômes extrapyramidaux étaient principalement rapportés pendant la phase de stabilisation chez 17 % des patients, notamment des tremblements dans 6,5 % des cas.

Tics associés à un 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 : $n = 44$) au cours d'une étude de 8 semaines, randomisée, contrôlée par placebo et réalisée en double aveugle dans des groupes de traitement recevant une dose fixe calculée sur la base du poids, l'intervalle des doses administrées variant entre 5 mg/jour et 20 mg/jour et la dose initiale étant de 2 mg. Les patients étaient âgés de 7 à 17 ans et présentaient à l'état initial un score total moyen de 30 à l'échelle TTS-YGTSS (*Total Tic Score-Yale Global Tic Severity Scale*) d'évaluation globale de la sévérité des tics. Entre l'état initial et la semaine 8, l'aripiprazole a produit une amélioration du score TTS-YGTSS de 13,35 pour le groupe

recevant une dose faible (5 ou 10 mg), de 16,94 pour le groupe recevant une dose élevée (10 ou 20 mg), tandis que l'amélioration observée dans le groupe placebo était de 7,09.

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 en utilisant une dose flexible variant de 2 mg/jour à 20 mg/jour et une dose initiale de 2 mg, au cours d'une étude de 10 semaines, randomisée, contrôlée par placebo et réalisée en double aveugle en Corée du Sud. Les patients étaient âgés de 6 à 18 ans et présentaient à l'état initial un score moyen de 29 à l'échelle TTS-YGTSS. Le groupe aripiprazole présentait une amélioration de 14,97 du score TTS-YGTSS, entre l'état initial et la semaine 10, tandis que le groupe placebo présentait une amélioration de 9,62.

Au cours de ces deux études à court terme, la pertinence clinique des résultats d'efficacité observés n'a pas été établie, compte tenu de l'ampleur 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 concernant l'efficacité et la sécurité de l'aripiprazole dans le traitement de cette affection fluctuante.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Aripiprazole AB dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de la schizophrénie et du trouble bipolaire affectif (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 à 5 heures suivant l'administration. L'aripiprazole subit un métabolisme présystémique minime. La biodisponibilité orale absolue du comprimé est de 87 %. L'ingestion d'un repas riche en graisses n'exerce aucun 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, ce qui indique une distribution extravasculaire importante. Aux concentrations thérapeutiques, les taux de liaison de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole aux protéines plasmatiques sont supérieurs à 99 %, et la liaison s'effectue principalement avec l'albumine.

Biotransformation

L'aripiprazole est largement métabolisé par le foie, principalement par trois voies de biotransformation : déshydrogénation, hydroxylation et N-déalkylation. Les études *in vitro* indiquent que les enzymes CYP3A4 et CYP2D6 sont responsables de la déshydrogénation et de l'hydroxylation de l'aripiprazole, tandis que la N-déalkylation est catalysée par le CYP3A4. L'aripiprazole est la fraction du médicament principalement présente dans la circulation systémique. A l'état d'équilibre, le déhydro-aripiprazole, qui est le métabolite actif, 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 pour le CYP2D6 et d'environ 146 heures chez les métaboliseurs lents pour le CYP2D6.

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

Après l'administration orale d'une dose unique d'aripiprazole marqué au [¹⁴C], environ 27 % de la radioactivité administrée s'est retrouvée dans les urines et environ 60 % dans les selles.

Moins de 1 % de l'aripiprazole sous forme inchangée s'éliminait dans l'urine et environ 18 % se retrouvait dans les selles sous forme inchangée.

Population pédiatrique

Après une correction des différences en fonction du poids corporel, les pharmacocinétiques de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole chez les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans étaient similaires à celles observées chez les adultes.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Patients âgés

La pharmacocinétique de l'aripiprazole ne diffère pas entre les patients âgés en bonne santé et les sujets adultes plus jeunes. De même, aucun effet détectable lié à l'âge n'a été observé au cours d'une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez des patients schizophrènes.

Sexe

La pharmacocinétique de l'aripiprazole ne diffère pas entre les hommes et les femmes en bonne santé. De même, aucun effet détectable lié à au sexe n'a été observé au cours d'une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez des patients schizophrènes.

Tabagisme

L'analyse pharmacocinétique de population n'a révélé aucun effet cliniquement significatif lié au 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.

Insuffisance rénale

On a constaté que les caractéristiques pharmacocinétiques de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole sont similaires chez les patients ayant une maladie rénale sévère et chez les sujets jeunes en bonne santé.

Insuffisance hépatique

Une étude évaluant l'administration d'une dose unique chez des sujets présentant différents degrés de cirrhose hépatique (classes A, B et C de Child-Pugh) n'a révélé aucun effet significatif de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole, mais l'étude n'incluait que 3 patients atteints d'une cirrhose hépatique de classe C, ce qui constitue un nombre insuffisant pour tirer des conclusions concernant 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 n'ont été observés qu'à des doses ou expositions suffisamment supérieures à la dose ou à l'exposition maximale chez l'être humain, ce qui indique que ces effets étaient limités ou non significatifs en pratique clinique. Ces effets incluaient une toxicité corticosurrénale dose-dépendante (accumulation du pigment lipofuscine et/ou perte de cellules parenchymateuses), observée chez des rats après l'administration, durant 104 semaines, de doses comprises entre 20 mg/kg/jour et 60 mg/kg/jour (soit 3 à 10 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre obtenue avec la dose maximale recommandée chez l'être humain), ainsi qu'une augmentation des carcinomes corticosurrénaux et des associations adénomes/carcinomes corticosurrénaux, observées

chez des rats femelles à une dose de 60 mg/kg/jour (soit 10 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre obtenue avec la dose maximale recommandée chez l'être humain). L'exposition non oncogène la plus élevée subie par les rats femelles était 7 fois supérieure à l'exposition subie par l'être humain à la dose recommandée.

Chez le singe, après l'administration répétée de doses orales comprises entre 25 mg/kg/jour et 125 mg/kg/jour (soit 1 à 3 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre obtenue avec la dose clinique maximale recommandée, ou 16 à 81 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain, exprimée en mg/m²), on a également observé la survenue d'une lithiase biliaire suite à la précipitation de dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile. Néanmoins, les concentrations des dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole obtenus dans la bile humaine à la suite de l'administration de la dose maximale proposée, c.-à-d. 30 mg par jour, ne dépassaient pas 6 % des concentrations présentes dans la bile des singes inclus dans l'étude de 39 semaines et étaient bien inférieures (6 %) à leurs limites de solubilité *in vitro*.

Au cours d'études en administration répétée réalisées chez de jeunes rats et chiens, le profil de toxicité de l'aripiprazole était comparable à celui observé chez les animaux adultes, et aucun signe de neurotoxicité ni aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé.

Sur la base des résultats d'une série complète de tests standards de génotoxicité, l'aripiprazole est considéré comme étant non génotoxique. L'aripiprazole n'a induit aucune altération de la fertilité au cours des études évaluant la toxicité sur les fonctions de reproduction. Une toxicité sur le développement, incluant un retard dose-dépendant de l'ossification fœtale et d'éventuels effets tératogènes, a été observée chez le rat à des doses induisant des expositions sous-thérapeutiques (sur base de l'ASC) et chez le lapin à des doses induisant des expositions 3 et 11 fois supérieures à l'ASC moyenne à l'état d'équilibre obtenue avec la dose clinique maximale recommandée. Une toxicité maternelle est survenue à des doses similaires aux doses responsables d'une toxicité sur le développement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Amidon de maïs
Hydroxypropylcellulose
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Aripiprazole AB comprimés est disponible en emballage sous plaquettes en polyamide/aluminium/PVC/feuille d'aluminium et en flacon en PEHD muni d'une fermeture en polypropylène et contenant du gel de silice (déshydratant).

Présentations :

Emballages sous plaquettes : 14, 28, 30, 49, 56 et 98 comprimés

Emballages en flacon en PEHD : 30, 100, 250 et 500 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 DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Aurobindo S.A.,
Av. E. Demunter 5 box 8,
1090 Bruxelles

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

BE474284 (10 mg plaquette)
BE474293 (10 mg flacon)
BE474302 (15 mg plaquette)
BE474311 (15 mg flacon)
BE474320 (30 mg plaquette)
BE474337 (30 mg flacon)

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

Date de première autorisation : 02/06/2015

Date de renouvellement de l'autorisation : 14/04/2020

10. DATE DE MISE À JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 04/2026

Date d'approbation du texte : 04/2026