

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Aripiprazol Krka 5 mg comprimés
Aripiprazol Krka 10 mg comprimés
Aripiprazol Krka 15 mg comprimés
Aripiprazol Krka 30 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Aripiprazol Krka 5 mg comprimés
Chaque comprimé contient 5 mg d'aripiprazole.

Aripiprazol Krka 10 mg comprimés
Chaque comprimé contient 10 mg d'aripiprazole.

Aripiprazol Krka 15 mg comprimés
Chaque comprimé contient 15 mg d'aripiprazole.

Aripiprazol Krka 30 mg comprimés
Chaque comprimé contient 30 mg d'aripiprazole.

Excipient à effet connu:

Aripiprazol Krka 5 mg comprimés
Chaque comprimé contient 29,94 mg du lactose.

Aripiprazol Krka 10 mg comprimés
Chaque comprimé contient 60 mg du lactose.

Aripiprazol Krka 15 mg comprimés
Chaque comprimé contient 89,83 mg du lactose.

Aripiprazol Krka 30 mg comprimés
Chaque comprimé contient 180,01 mg du lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Aripiprazol Krka 5 mg comprimés
Comprimés à 5 mg: comprimés bleus, ronds avec des bords biseautés avec éventuellement des taches sombres et claires (diamètre: 5 mm, épaisseur 1,4 – 2,4 mm).

Aripiprazol Krka 10 mg comprimés
Comprimés à 10 mg: comprimés rose pâles et rectangulaires avec éventuellement des taches sombres et claires, et gravés 'A10' sur un côté (longueur: 8 mm, largeur: 4,5 mm, épaisseur: 2,1-3,1 mm).

Aripiprazol Krka 15 mg comprimés

PI_Text046733 1	- Updated:	Page 2 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Comprimés à 15 mg: comprimés jaunes pâles à brun-jaunes, ronds, légèrement biconvexes avec éventuellement des taches sombres et claires, et gravés 'A15' sur un côté (diamètre: 7,5 mm, épaisseur 2,5-3,7 mm).

Aripiprazol Krka 30 mg comprimés

Comprimés à 30 mg: comprimés rose pâles, ronds, biconvexes avec des bords biseautés avec éventuellement des taches sombres et claires, et gravés 'A30' sur un côté (diamètre: 9 mm, épaisseur 3,9-5,3 mm).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Aripiprazol Krka est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes et les adolescents âgé de 15 ans ou plus.

Aripiprazol Krka 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).

Aripiprazol Krka 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'Aripiprazol Krka est de 10 mg/jour ou 15 mg/jour avec une posologie d'entretien de 15 mg/jour, en une seule prise, pendant ou en dehors des repas.

Aripiprazol Krka est efficace dans un intervalle de doses allant de 10 mg/jour 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 Aripiprazol Krka est de 15 mg une fois par jour pendant ou en dehors des repas, en monothérapie ou en association (voir. rubrique 5.1). Certains patients peuvent recevoir une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg.

Prévention des récurrences des épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I: pour la prévention des récurrences d'épisodes maniaques chez des patients traités par aripiprazole en monothérapie ou en association, le traitement sera maintenu à la même dose. La posologie quotidienne peut être adaptée, une réduction de dose pourra être considérée en fonction de l'état clinique du patient.

Population pédiatrique

PI_Text046733 1	- Updated:	Page 3 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

La schizophrénie chez l'adolescent âgé de 15 ans ou plus: la dose recommandée d'Aripiprazol Krka 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 Aripiprazol Krka 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).

Aripiprazol Krka est efficace entre 10 mg/jour 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 d'Aripiprazol Krka 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 d'Aripiprazol Krka 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 Aripiprazol Krka 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.

Chez les adolescents, la dose appropriée au début du traitement (2 mg/jour pendant 2 jours) avec les comprimés d'Aripiprazol Krka ne peut être garantie. Une forme pharmaceutique appropriée (par exemple solution buvable à 1 mg/mL) d'Aripiprazol Krka n'est pas disponible. Comme alternative, un produit contenant la même substance active doit être utilisé.

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 d'Aripiprazol Krka 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 d'Aripiprazol Krka 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'Aripiprazol Krka chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

PI_Text046733 1	- Updated:	Page 4 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

La sécurité et l'efficacité d'Aripiprazol Krka dans le traitement de la schizophrénie et des épisodes maniaques 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

Aripiprazol Krka est à utiliser par voie orale.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif 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.

Troubles cardiovasculaires

PI_Text046733 1	- Updated:	Page 5 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

Des cas d'événements thromboemboliques (ETEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Comme les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque d'ETEV, tous les facteurs de risque possibles d'ETEV 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. 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).

PI_Text046733 1	- Updated:	Page 6 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 à 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 à 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 patients avec 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 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 l'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 8.4).

Hypersensibilité

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

PI_Text046733 1	- Updated:	Page 7 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

commercialisation. Lorsqu'une prise de poids a été observée, il s'agissait généralement de patients qui présentaient des facteurs de risque significatifs tels qu'un antécédent de diabète, un trouble thyroïdien ou un adénome hypophysaire. Dans les études cliniques, l'aripiprazole n'a pas entraîné de prise de poids cliniquement significative chez l'adulte (voir rubrique 5.1). Dans des études cliniques chez des patients adolescents bipolaires au décours d'un épisode maniaque, une prise de poids a été associée à l'utilisation d'aripiprazole après 4 semaines de traitement. La prise de poids doit être surveillée chez les patients adolescents bipolaires lors d'épisodes maniaques. Si la prise de poids est cliniquement significative, une diminution de la posologie doit être envisagée (voir rubrique 4.8).

Dysphagie

Des troubles de la motilité œsophagienne et des aspirations ont été associés à l'utilisation des antipsychotiques, y compris l'aripiprazole. L'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients à risque de pneumonie de déglutition.

Jeu pathologique 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).

Patient présentant un trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (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.

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).

Aripiprazol Krka 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).

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

PI_Text046733 1	- Updated:	Page 8 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Du fait de son activité antagoniste des récepteurs $\alpha 1$ -adrénergiques, l'aripiprazole peut augmenter l'effet de certains médicaments antihypertensives.

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 Cmax était inchangée. L'ASC et la Cmax 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 de 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 Cmax de l'aripiprazole respectivement de 63 % et 37 %. L'ASC et la Cmax 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 (voir rubrique 4.2). 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 du CYP2D6 (par exemple de l'escitalopram) 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, et d'aripiprazole oral à des patients atteints de schizophrénie ou de troubles psychotiques, les moyennes géométriques de la Cmax 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

PI_Text046733 1	- Updated:	Page 9 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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. L'administration concomitante d'aripiprazole et d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 (tels que rifampicine, rifabutine, phénytoïne, phénobarbital, primidone, efavirenz, névirapine et le millepertuis) est susceptible 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

Lorsque du valproate ou du lithium ont été administrés en association à l'aripiprazole, aucune variation cliniquement significative des concentrations d'aripiprazole n'a été observée 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 mg/jour à 30 mg/jour n'a pas eu d'effet significatif sur le métabolisme des substrats du CYP2D6 (rapport dextrométhorphan/ 3-méthoxymorphine), 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 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 inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine/inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRS/INSRS) ou des médicaments connus pour augmenter les concentrations de l'aripiprazole (voir rubrique 4.8).

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

PI_Text046733 1	- Updated:	Page 10 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 (voir rubrique 4.8).

Allaitement

L'aripiprazole/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. 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 durant les études cliniques contrôlées *versus* placebo étaient akathisie et nausées, chacun apparaissant chez plus de 3 % des patients traités avec l'aripiprazole par voie orale.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

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			Leucopénie Neutropénie Thrombopénie
Affection du système immunitaire			Réaction allergique (par exemple réaction anaphylactique, œdème de Quincke comprenant gonflement de

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
			la langue, œdème de la langue, œdème de la face, prurit allergique ou urticaire)
Affections endocriniennes		Hyperprolactinémie Prolactinémie diminuée	Coma diabétique hyperosmolaire Acidocétose diabétique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diabète mellitus	Hyperglycémie	Hyponatrémie Anorexie
Affections psychiatriques	Insomnie Anxiété Impatiences	Dépression Hypersexualité	Tentative de suicide, idées suicidaires, suicide accompli (voir rubrique 4.4) Jeu pathologique Troubles du contrôle des impulsions Hyperphagie boulimique Achats compulsifs Automatisme ambulateur Agressivité Agitation Nervosité
Affections du système nerveux	Akathisie Trouble extrapyramidal Tremblement Céphalée Sédation Somnolence Sensation vertigineuse	Dyskinésie tardive Dystonie Syndrome des jambes sans repos	Syndrôme 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 inexpliquée Torsades de pointes Arythmie ventriculaire 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

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
	Vomissement		Gêne 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 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			Poids diminué Gain pondéral Alanine aminotransférase augmentée Aspartate aminotransférase augmentée Gamma-glutamyltransférase augmentée Phosphatase alcaline augmentée QT prolongé Glycémie augmentée Hémoglobine glycosylée augmentée Fluctuation du glucose sanguin Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine

Description des effets indésirables sélectionnés

Adultes

PI_Text046733 1	- Updated:	Page 13 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

PI_Text046733 1	- Updated:	Page 14 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 d'autres indications 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).

Jeu pathologique et autres troubles du contrôle des impulsions

Le jeu pathologique, 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

PI_Text046733 1	- Updated:	Page 15 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

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: Psycholeptiques, autres antipsychotiques, code ATC: N05AX12

PI_Text046733 1	- Updated:	Page 16 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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-HT1a et de son activité antagoniste sur le récepteur sérotoninergique 5-HT2a. L'aripiprazole a montré des propriétés antagonistes dans des modèles animaux d'hyperactivité dopaminergique et des propriétés agonistes dans des modèles animaux d'hypoactivité dopaminergique. L'aripiprazole a montré une grande affinité *in vitro* pour les récepteurs dopaminergiques D2 et D3, sérotoninergiques 5-HT1a et 5-HT2a, et une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D4, sérotoninergiques 5-HT2c et 5-HT7, α 1-adrénergiques et histaminiques H1. L'aripiprazole a également montré une affinité modérée pour le site de recapture de la sérotonine et pas d'affinité notable pour les récepteurs muscariniques. Une interaction avec des récepteurs autres que les sous-types dopaminergiques et sérotoninergiques peut expliquer certains autres effets cliniques de l'aripiprazole.

Dans une étude de tomographie par émission de positron chez le volontaire sain, utilisant des doses allant de 0,5 mg 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 clinique

Adultes

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 Åsberg (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

PI_Text046733 1	- Updated:	Page 17 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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, de lipoprotéines de haute densité (HDL) et de lipoprotéines de 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.

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 échelle d'évaluation de la manie de Young [YMRS] 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

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 Clinical Global Impression - Version bipolaire (CGI-BP) de sévérité de la maladie (SOI ; 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 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 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 (manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux), et présentant un score YMRS initial $\geq$ 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.

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 mg/jour à 15 mg/jour) et l'autre à dose fixe (5 mg/jour, 10 mg/jour 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 mg/jour à 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) et 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.

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 le médicament de référence qui contient de l'aripiprazole 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 à 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.

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.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

PI_Text046733 1	- Updated:	Page 21 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 mg/kg/jour à 60 mg/kg/jour (3 à 10 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme) et une augmentation des carcinomes corticosurrénaliens et des complexes adénomes/carcinomes corticosurrénaliens chez la rate pour une dose à 60 mg/kg/jour (10 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme). La plus haute exposition non oncogène chez la rate a été 7 fois l'exposition chez l'homme à la dose recommandée.

De plus, il a été observé une lithiase du cholédoque suite à la précipitation des dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile du singe après administration orale répétée de doses allant de 25 mg/kg/jour 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

PI_Text046733 1	- Updated:	Page 22 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline (E460)
Amidon de maïs
Hydroxypropylcellulose (E463)
Oxyde de fer rouge (E172) – seulement comprimés de 10 mg et 30 mg
Oxyde de fer jaune (E172) – seulement comprimés de 15 mg
Indigotine, carmin d'indigo (E132) – seulement comprimés de 5 mg
Stéarate de magnésium (E470b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

Plaquettes (OPA/alu/PVC-alu) dans des étuis de 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ou 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

PI_Text046733 1	- Updated:	Page 23 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

7. TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

Aripiprazol Krka 5 mg comprimés: BE470604
Aripiprazol Krka 10 mg comprimés: BE470613
Aripiprazol Krka 15 mg comprimés: BE470622
Aripiprazol Krka 30 mg comprimés: BE470631

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

Date de première autorisation: 16/01/2015
Date de dernier renouvellement: 03/06/2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

12/2023

Date d'approbation: 12/2023