

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**ARIPIPRAZOLE BGR 5 mg, comprimé**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Aripiprazole..... 5 mg

Pour un comprimé.

Excipient(s) à effet notoire : 46,9 mg lactose par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé blanc, rond, biconvexe et non sécable.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

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

ARIPIPRAZOLE BGR 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).

ARIPIPRAZOLE BGR est indiqué dans le traitement, pendant une période allant jusqu'à 12 semaines, des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus (voir rubrique 5.1).

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

###### Posologie

###### Adultes

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

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

**Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I** : la posologie initiale recommandée pour ARIPIPRAZOLE BGR 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 bénéficier d'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 poursuivi à la même dose. La posologie quotidienne peut être adaptée, éventuellement avec réduction de la dose, en fonction de l'état clinique du patient.

###### Populations particulières

###### Population pédiatrique

**La schizophrénie chez l'adolescent âgé de 15 ans ou plus** : la dose recommandée d'ARIPIPRAZOLE BGR 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 Aripiprazole 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).

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

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

**Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus** : la dose recommandée de ARIPIPRAZOLE BGR 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 aripiprazole solution buvable 1 mg/ml) pendant 2 jours, titrée à 5 mg pendant 2 jours supplémentaires afin d'atteindre la posologie quotidienne recommandée de 10 mg.

La durée du traitement doit être aussi courte que nécessaire afin de contrôler les symptômes et ne doit pas dépasser 12 semaines. Une efficacité accrue à des doses supérieures à la dose quotidienne de 10 mg n'a pas été démontrée et une dose quotidienne de 30 mg a été associée à une augmentation substantielle de l'incidence des effets indésirables significatifs incluant les symptômes extrapyramidaux (SEP), somnolence, la fatigue et la prise de poids (voir rubrique 4.8). Par conséquent, des doses supérieures à 10 mg/jour ne doivent être utilisées que 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'ARIPIPRAZOLE BGR 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'aripiprazole 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'aripiprazole chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

#### Insuffisants hépatiques

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

#### Insuffisants rénaux

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

#### Patients âgés

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

#### Sexe

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

#### Fumeurs

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les fumeurs compte tenu du métabolisme d'aripiprazole (voir rubrique 4.5).

### Ajustements posologiques liés aux interactions

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

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

### **Mode d'administration**

Aripiprazole BGR comprimés sont à utiliser par voie orale.

Les comprimés orodispersibles ou une solution buvable peuvent être utilisés comme une alternative aux comprimés d'aripiprazole chez les patients ayant 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**

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.

### **Risque de suicide**

La survenue d'un comportement suicidaire est inhérente aux psychoses et aux troubles de l'humeur et dans certains cas a été rapportée rapidement après l'initiation ou le changement du traitement antipsychotique, y compris avec un traitement par aripiprazole (voir rubrique 4.8). Une surveillance rapprochée des patients à haut risque doit accompagner le traitement antipsychotique. Les résultats d'une étude épidémiologique ont suggéré qu'il n'y avait pas d'augmentation de risque de comportements suicidaires avec l'aripiprazole par rapport aux autres antipsychotiques chez les patients adultes présentant une schizophrénie ou un trouble bipolaire. Les données pédiatriques sont insuffisantes pour évaluer ce risque chez les patients plus jeunes (âgés de moins de 18 ans), mais il a été mis en évidence que le risque de suicide persistait au-delà des 4 premières semaines de traitement par les antipsychotiques atypiques, y compris l'aripiprazole.

### **Troubles cardiovasculaires**

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

Des cas d'évènements thromboemboliques (ETE) ont été rapportés avec les antipsychotiques.

Comme les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque d'ETE, tous les facteurs de risque possibles d'ETE doivent être identifiés avant et pendant le traitement par ARIPIPRAZOLE BGR et des mesures préventives doivent être prises.

### **Allongement du QT**

Dans les études cliniques avec l'aripiprazole, l'incidence de l'allongement du QT était comparable au placebo. Comme avec les autres antipsychotiques, l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients avec des antécédents familiaux d'allongement du QT (voir rubrique 4.8).

### **Dyskinésie tardive**

Dans les études cliniques de durée inférieure ou égale à un an, menées préalablement à la mise sur le marché, les cas rapportés de dyskinésie survenue au cours du traitement par l'aripiprazole ont été peu fréquents.

En cas d'apparition de signes et de symptômes de dyskinésie tardive chez un patient traité par aripiprazole, la réduction de la dose voire l'arrêt du traitement doivent être envisagés (voir rubrique 4.8). Ces symptômes peuvent provisoirement s'aggraver ou même survenir après l'arrêt du traitement.

## **Autres symptômes extrapyramidaux**

Dans les études cliniques en pédiatrie avec l'aripiprazole, des symptômes d'une akathisie et d'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 des études cliniques, 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 aripiprazole doivent être arrêtés.

## **Convulsions**

Dans des études cliniques, des cas peu fréquents de convulsions ont été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole. Par conséquent, l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou présentant une pathologie comportant des convulsions associées (voir rubrique 4.8).

## **Patients âgés présentant un état psychotique associé à une démence**

### *Augmentation de la mortalité*

Dans trois études cliniques contrôlées versus placebo (n = 938; âge moyen: 82,4 ans; intervalle: 56-99 ans), évaluant l'aripiprazole chez des patients âgés présentant un état psychotique associé à une maladie d'Alzheimer, les patients traités par aripiprazole ont eu un risque de mortalité plus élevé comparativement au placebo. L'incidence des décès dans le groupe des patients traités par aripiprazole a été de 3,5 % comparé à 1,7 % dans le groupe placebo. Bien que les causes de décès étaient variées, la plupart de ces décès semblaient être soit d'origine cardiovasculaire (par exemple insuffisance cardiaque, mort subite) soit d'origine infectieuse (par exemple pneumonie) (voir rubrique 4.8).

### *Effets indésirables cérébrovasculaires*

Dans ces mêmes études cliniques, des effets indésirables cérébrovasculaires (par exemple accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire), dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez ces patients (âge moyen: 84 ans; intervalle: 78-88 ans). Globalement dans ces études, des 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'une de ces études, à doses fixes, 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).

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

## **Hyperglycémie et diabète**

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

Les données nécessaires à une estimation précise du risque de survenue d'effets indésirables liés à une hyperglycémie chez les patients traités par aripiprazole et par tout autre antipsychotique atypique, permettant une comparaison directe, ne sont pas disponibles. Les signes et symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et fatigue) doivent être recherchés chez les patients traités par antipsychotiques atypiques, y compris aripiprazole. Une surveillance régulière est recommandée afin de détecter toute aggravation d'anomalies de la glycémie chez les patients

diabétiques ou ayant des facteurs de risque pouvant favoriser le développement d'un diabète (voir rubrique 4.8).

### **Hypersensibilité**

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

### **Prise de poids**

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

### **Dysphagie**

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

### **Jeu pathologique**

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

### **Patient présentant un TDAH associé (Trouble de Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité)**

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.

### **Lactose**

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

## **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

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

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

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

### **Interactions potentielles ayant un effet sur aripiprazole**

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

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

#### Quinidine et autres inhibiteurs du CYP2D6

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

#### Kétoconazole et autres inhibiteurs du CYP3A4

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

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

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

#### Carbamazépine et autres inducteurs du CYP3A4

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

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

#### Valproate et lithium

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

#### Syndrome sérotoninergique

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

#### **Effets potentiels d'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 (omeprazole) 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.

#### 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse

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

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

##### Allaitement

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

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

Comme avec d'autres antipsychotiques, les patients doivent être mis en garde quant à l'utilisation de machines, y compris la conduite de véhicules à moteur, et ce, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que l'aripiprazole ne les affecte pas défavorablement. Certains patients pédiatriques atteints de troubles bipolaires de type I présentent une incidence plus élevée de somnolence et de fatigue (voir rubrique 4.8).

#### 4.8. Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

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

##### Liste des effets indésirables sous forme de tableau

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

La fréquence des effets indésirables rapportés après la 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 inconnue
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			Leucopénie Neutropénie Thrombocytopénie

<b>Affections du système immunitaire</b>			Réactions allergiques (par exemple réaction anaphylactique, œdème de Quincke comprenant gonflement de la langue, œdème de la langue, œdème de la face, prurit ou urticaire)
<b>Affections endocriniennes</b>		Hyperprolactinémie	Coma diabétique hyperosmolaire Diabète acidocétosique Hyperglycémie
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Diabète	Hyperglycémie	Hyponatrémie Anorexie Perte de poids Prise de poids
<b>Affections psychiatriques</b>	Insomnie Anxiété Fébrilité	Dépression Hypersexualité	Tentative de suicide, idées suicidaires et suicide accompli (voir rubrique 4.4) Jeu pathologique Agressivité Agitation Nervosité
<b>Affections du système nerveux</b>	Troubles extrapyramidaux Tremblements Céphalées Sédation Somnolence Étourdissements Akathisie	Dyskinésie tardive Dystonie	Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) Etat de grand mal épileptique Syndrome sérotoninergique Troubles du langage
<b>Affections oculaires</b>	Troubles de la vision	Diplopie	
<b>Affections cardiaques</b>		Tachycardie	Mort subite inexplicée Torsades de pointes QT allongé Arythmie ventriculaire Arrêt cardiaque Bradycardie
<b>Affections vasculaires</b>		Hypotension orthostatique	Thromboembolie veineuse (incluant embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) Hypertension Syncope

<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Hoquet	Pneumonie de déglutition Laryngospasme Spasme oropharyngé
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Constipation Dyspepsie Nausées Hypersécrétion salivaire Vomissements		Pancréatite Dysphagie Diarrhée Gêne abdominale Gêne au niveau de l'estomac
<b>Affections hépatobiliaires</b>			Insuffisance hépatique Hépatite Ictère Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) Augmentation de la gamma glutamyl transférase (GGT) Augmentation des phosphatases alcalines
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			Rash Réaction de photosensibilité Alopécie Hyperhidrose
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>			Rhabdomyolyse Myalgie Raideur
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			Incontinence urinaire Rétention urinaire
<b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b>			Syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir rubrique 4.6)
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>			Priapisme
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fatigue		Trouble de la thermorégulation (par exemple hypothermie, fièvre) Douleur thoracique Œdème périphérique

Investigations			Glycémie augmentée Hémoglobine glycosylée augmentée Fluctuation du glucose sanguin Augmentation de la Créatinine phosphokinase sanguine
----------------	--	--	--

### **Description d'effets indésirables sélectionnés**

#### **Symptômes extrapyramidaux**

**Schizophrénie** : dans une étude clinique contrôlée long terme de 52 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux, comprenant parkinsonisme, akathisie, dystonie et dyskinésie, a été globalement plus faible chez les patients traités par l'aripiprazole (25,8 %) comparativement aux patients traités par l'halopéridol (57,3 %). Dans une étude clinique long terme de 26 semaines contrôlée versus placebo, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 19 % chez les patients traités par l'aripiprazole et de 13,1 % chez les patients traités par le placebo. Dans une autre étude clinique contrôlée long terme, de 26 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 14,8 % chez les patients traités par l'aripiprazole et de 15,1 % chez les patients traités par l'olanzapine.

**Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I** : dans une étude clinique contrôlée de 12 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 23,5 % chez les patients traités par aripiprazole et de 53,3 % chez les patients traités par halopéridol. Dans une autre étude clinique de 12 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 26,6 % chez les patients traités par aripiprazole et 17,6 % chez les patients traités par lithium. Dans la phase de maintenance à long terme de 26 semaines d'une étude clinique contrôlée versus placebo, 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.

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 recevant le placebo.

#### **Prolactine**

Dans les essais cliniques pour les indications approuvées et après la commercialisation, une augmentation et une diminution du taux de prolactine sérique par rapport aux taux avant traitement ont été observées sous aripiprazole (rubrique 5.1).

#### **Paramètres biologiques**

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 recevant 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 observées chez les adultes, à l'exception des réactions suivantes qui ont été rapportées plus fréquemment chez les adolescents sous aripiprazole que chez les adultes sous aripiprazole (et plus fréquemment que sous placebo) : somnolence/sédation et trouble extrapyramidal ont été très fréquents ( $\geq 1/10$ ), sécheresse de la bouche, augmentation de l'appétit et hypotension orthostatique ont été fréquemment rapportés ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Le profil de tolérance lors d'un essai d'extension, en ouvert, sur 26 semaines était similaire à celui observé lors de l'essai à court terme contre placebo.

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

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

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

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

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

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

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

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

## **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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Autres antipsychotiques, code ATC : N05AX12.**

#### **Mécanisme d'action**

L'efficacité de l'aripiprazole dans la schizophrénie et dans les troubles bipolaires de type I pourrait être due à l'association de son activité agoniste partiel sur les récepteurs dopaminergique D2 et sérotoninergique 5-HT<sub>1a</sub> et de son activité antagoniste sur le récepteur sérotoninergique 5-HT<sub>2a</sub>. L'aripiprazole a montré des propriétés antagonistes dans des modèles animaux d'hyperactivité dopaminergique et des propriétés agonistes dans des modèles animaux d'hypoactivité dopaminergique. L'aripiprazole a montré une grande affinité in vitro pour les récepteurs dopaminergiques D2 et D3, sérotoninergiques 5-HT<sub>1a</sub> et 5-HT<sub>2a</sub>, et une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D4, sérotoninergiques 5-HT<sub>2c</sub> et 5-HT<sub>7</sub>,  $\alpha$ 1-adrénergiques et histaminiques H<sub>1</sub>. L'aripiprazole a également montré une affinité modérée pour le site de recapture de la sérotonine et pas d'affinité notable pour les récepteurs muscariniques. Une interaction avec des récepteurs autres que les sous-types dopaminergiques et sérotoninergiques peut expliquer certains autres effets cliniques de l'aripiprazole.

Dans une étude de tomographie par émission de positron chez le volontaire sain, utilisant des doses allant de 0,5 à 30 mg administrées en une prise quotidienne pendant deux semaines, l'aripiprazole a entraîné une réduction dose-dépendante de la liaison du <sup>11</sup>C-raclopride (un ligand du récepteur D2/D3) au niveau du noyau caudé et du putamen.

#### **Efficacité et sécurité clinique**

##### **Schizophrénie**

Dans trois études court terme (4 à 6 semaines) contrôlées versus placebo portant sur 1 228 patients adultes schizophrènes présentant des symptômes positifs ou négatifs, l'aripiprazole a montré une amélioration significativement plus importante des symptômes psychotiques comparativement au placebo.

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

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

### Prise de poids

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

### Paramètres lipidiques

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

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

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

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

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

### 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 3ème semaine et un maintien de l'efficacité comparable au lithium ou à l'halopéridol à la 12ème 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 12ème semaine.

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

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

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

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

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

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

## **Population pédiatrique**

### **Schizophrénie chez l'adolescent**

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

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

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

L'aripiprazole a été étudié lors d'un essai de 30 semaines contrôlé versus placebo conduit chez 296 enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans), atteints de troubles bipolaires de type I avec des épisodes maniaques ou mixtes accompagnés ou non de caractéristiques psychotiques selon les critères du DSM-IV, et présentant un score YMRS initial  $\geq 20$ . 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<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> 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 n'étant constaté dans ce dernier groupe. La prévention des récurrences n'a pas été établie.

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

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

an=51 à la 4ème semaine ;

bn=46 à la 4ème semaine

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

*Irritabilité associée à un trouble autistique chez les patients pédiatriques (voir rubrique 4.2)*

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

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

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

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

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

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

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec 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 3–5 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 <sup>14</sup>C-aripiprazole, environ 27 % de la radioactivité administrée a été retrouvée dans les urines et environ 60 % dans les selles. Moins de 1 % d'aripiprazole inchangé a été éliminé dans les urines et approximativement 18 % a été retrouvé inchangé dans les selles.

## **Pharmacocinétique dans les populations particulières**

### Population pédiatrique

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

### Patients âgés

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

### Sexe

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

### Fumeurs

L'analyse de population n'a pas révélé de différence cliniquement significative ou d'effet 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.

### Insuffisants rénaux

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

### Insuffisants hépatiques

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

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

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

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

De plus, il a été observé une lithiase du cholédoque suite à la précipitation des dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile du singe après administration orale répétée de doses allant de 25 à 125 mg/kg/jour (1 à 3 fois l'ASC moyenne à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'homme ou 16 à 81 fois la dose maximale recommandée chez l'homme exprimée en mg/m<sup>2</sup>). Toutefois, les concentrations des dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile humaine à la dose la plus forte proposée, 30 mg par jour, étaient inférieures ou égales à 6 % des concentrations biliaires retrouvées chez les singes inclus dans l'étude de 39 semaines et étaient bien en deçà (6 %) de leurs limites de solubilité in vitro.

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

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Lactose monohydraté, amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, hypromellose, 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**

Boîte de 28 comprimés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC-Aluminium)

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

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**

### **LABORATOIRES BIOGARAN**

15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE

92707 COLOMBES CEDEX

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

- 34009 300 260 7 6 : 28 comprimés sous plaquette (Polyamide/Aluminium/PVC-Aluminium)

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 27 novembre 2015.

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

#### MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

#### NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**ARIPIPRAZOLE BGR 5 mg, comprimé**

**Aripiprazole**

#### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Aripiprazole..... 5 mg

Pour un comprimé.

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient(s) à effet notoire : lactose.

Voir la notice pour plus d'informations.

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé.

Boîte de 28 comprimés.

#### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

#### 6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

#### 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

#### 8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

#### 9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Sans objet.

## **10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Sans objet.

## **11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **Titulaire**

#### **LABORATOIRES BIOGARAN**

15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE  
92707 COLOMBES CEDEX

### **Exploitant**

#### **LABORATOIRES BIOGARAN**

15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE  
92707 COLOMBES CEDEX

## **12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament autorisé N° :

## **13. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

## **14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

## **15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Sans objet.

## **16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Conformément à la réglementation en vigueur.

## **PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 08 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS**

Plaquettes

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**ARIPIPRAZOLE BGR 5 mg, comprimé**

Aripiprazole

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**LABORATOIRES BIOGARAN**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**5. AUTRES**

Sans objet.



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

**NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

Sans objet.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

Sans objet.

**4. NUMERO DU LOT**

Sans objet.

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Sans objet.

**6. AUTRES**

Sans objet.

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

**ARIPIPRAZOLE BGR 5 mg, comprimé**

**Aripiprazole**

#### Encadré

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

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

#### Que contient cette notice ?

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

#### 1. QU'EST-CE QUE ARIPIPRAZOLE BGR 5 mg, comprimé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique - code ATC : N05AX12.

ARIPIPRAZOLE BGR contient le principe actif aripiprazole et appartient à une classe de médicaments appelés antipsychotiques.

Il est utilisé chez les adultes et les adolescents âgés de 15 ans ou plus pour traiter une maladie caractérisée par des symptômes tels que le fait d'entendre, de voir ou de sentir des choses qui n'existent pas, d'avoir une suspicion inhabituelle, des croyances erronées, un discours et un comportement incohérents et un retrait affectif et social. Les personnes qui présentent cette maladie peuvent également se sentir déprimées, coupables, anxieuses ou tendues.

ARIPIPRAZOLE BGR est utilisé chez les adultes et les adolescents âgés de 13 ans ou plus pour traiter des symptômes de type sentiment d'euphorie, une énergie excessive, une diminution du besoin de sommeil, le fait de parler trop vite avec une accélération des idées et parfois une irritabilité sévère. Chez l'adulte, il prévient également la survenue de ces symptômes chez les patients ayant répondu au traitement par ARIPIPRAZOLE BGR.

#### 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ARIPIPRAZOLE BGR 5 mg, comprimé ?

**Ne prenez jamais ARIPIPRAZOLE BGR 5 mg, comprimé :**

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

## Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre ARIPIPRAZOLE BGR 5 mg, comprimé si vous souffrez de :

- taux élevé de sucre dans le sang (se manifestant par des symptômes tels que soif excessive, urines abondantes, augmentation de l'appétit et sensation de faiblesse) ou antécédents familiaux de diabète
- épilepsie
- mouvements musculaires involontaires, irréguliers, en particulier au niveau de la face
- maladies cardiovasculaires, antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire (« attaque »), pression artérielle anormale.
- caillots sanguins, ou antécédents familiaux de caillots sanguins, car les antipsychotiques ont été associés à la formation de caillots sanguins
- antécédent de jeux d'argent excessifs

Si vous constatez une prise de poids, des mouvements anormaux, une somnolence gênant votre activité quotidienne habituelle, si vous rencontrez des difficultés pour avaler ou si vous présentez des symptômes allergiques, prévenez votre médecin.

Si vous êtes une personne âgée souffrant de démence (perte de la mémoire et d'autres capacités mentales) et si vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire ("attaque"), vous ou votre entouragement soignant devez en informer votre médecin.

Informez immédiatement votre médecin si vous avez des pensées suicidaires ou d'auto-agression.

Des idées et des comportements suicidaires ont été rapportés pendant le traitement par aripiprazole.

Informez immédiatement votre médecin si vous souffrez de raideur musculaire ou d'inflexibilité avec une forte fièvre, sueurs, altération des facultés mentales, ou battements du cœur très rapides ou irréguliers.

## Enfants et adolescents

**Ne pas utiliser ce médicament chez l'enfant et l'adolescent âgés de moins de 13 ans. On ignore s'il est sûr et efficace chez ces patients.**

## Autres médicaments et ARIPIPRAZOLE BGR 5 mg, comprimé

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

Médicaments réduisant la pression artérielle : ARIPIPRAZOLE BGR, comprimés peut augmenter l'effet des médicaments utilisés pour réduire la pression artérielle. Vous devez informer votre médecin si vous prenez un médicament contre l'hypertension artérielle.

La prise d'ARIPIPRAZOLE BGR, comprimés avec certains autres médicaments peut nécessiter un changement de votre dose d'ARIPIPRAZOLE BGR, comprimés. Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

- médicaments correcteurs du rythme cardiaque
- antidépresseurs ou médicaments à base de plantes utilisés pour traiter la dépression et l'anxiété
- médicaments antifongiques
- certains médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH
- anticonvulsivants utilisés pour traiter l'épilepsie.

Médicaments augmentant le niveau de sérotonine : les triptans, le tramadol, le tryptophane, les ISRS (comme la paroxétine et la fluoxétine), les antidépresseurs tricycliques (comme la clomipramine, l'amitriptyline), la péthidine, le millepertuis et la venlafaxine. Ces médicaments augmentent le risque d'effets indésirables ; si vous présentez des symptômes inhabituels en prenant l'un de ces médicaments en même temps qu'Aripiprazole BGR, vous devez consulter votre médecin.

## ARIPIPRAZOLE BGR 5 mg, comprimé avec des aliments, boissons et de l'alcool

ARIPIPRAZOLE BGR, comprimés peut se prendre pendant ou en dehors des repas.

La consommation d'alcool doit être évitée.

## Grossesse et allaitement

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

Les symptômes suivants peuvent apparaître chez les nouveau-nés dont les mères ont utilisé ARIPIPRAZOLE BGR, comprimés durant le dernier trimestre (les trois derniers mois de leur grossesse) : tremblement, raideur et/ou faiblesse musculaire, endormissement, agitation, problème de respiration et difficulté à s'alimenter. Si votre bébé développe l'un de ces symptômes, vous devez contacter votre médecin.

Vous devez informer immédiatement votre médecin si vous allaitez.

Si vous prenez ARIPIPRAZOLE BGR, comprimés, vous ne devez pas allaiter.

### **Sportifs**

Sans objet.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ne conduisez pas ou n'utilisez pas certains outils ou machines avant de connaître l'effet qu'ARIPIPRAZOLE BGR, comprimés a sur vous.

### **ARIPIPRAZOLE BGR 5 mg, comprimé contient du lactose.**

Si votre médecin vous a informé (e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

## **3. COMMENT PRENDRE ARIPIPRAZOLE BGR 5 mg, comprimé ?**

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

**La dose recommandée pour l'adulte est de 15 mg par jour en une seule prise.** Toutefois, votre médecin peut diminuer la dose ou l'augmenter jusqu'au maximum de 30 mg une fois par jour.

### **Utilisation chez les enfants et les adolescents**

Le traitement peut être débuté à une faible dose avec la forme solution buvable (liquide). La dose peut être augmentée graduellement afin d'atteindre pour les adolescents la dose recommandée de 10 mg une fois par jour. Cependant, votre médecin peut prescrire une dose plus faible ou plus élevée jusqu'au maximum de 30 mg une fois par jour.

Si vous avez l'impression que l'effet d'ARIPIPRAZOLE BGR, comprimés est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

**Efforcez-vous de prendre le comprimé d'ARIPIPRAZOLE BGR au même moment chaque jour.** Vous pouvez prendre le comprimé avant, pendant ou après les repas. Prenez toujours le comprimé avec un verre d'eau et l'avaler en entier sans le mâcher.

**Même si vous vous sentez mieux,** ne changez pas la dose ou n'arrêtez pas de prendre votre traitement par ARIPIPRAZOLE BGR, comprimés sans avoir préalablement consulté votre médecin.

### **Si vous avez pris plus de ARIPIPRAZOLE BGR 5 mg, comprimé que vous n'auriez dû :**

Si vous vous rendez compte que vous avez pris plus de comprimés d'ARIPIPRAZOLE BGR que ce que votre médecin vous a prescrit (ou si quelqu'un d'autre a pris quelques-uns de vos comprimés d'ARIPIPRAZOLE BGR), contactez immédiatement votre médecin. Si vous n'arrivez pas à joindre votre médecin, allez à l'hôpital le plus proche et apportez la boîte avec vous.

### **Si vous oubliez de prendre ARIPIPRAZOLE BGR 5 mg, comprimé :**

Si vous avez oublié une dose, prenez-la aussitôt que vous vous en rendez compte mais ne prenez pas deux doses le même jour.

### **Si vous arrêtez de prendre ARIPIPRAZOLE BGR 5 mg, comprimé :**

N'arrêtez pas votre traitement simplement parce que vous vous sentez mieux. Il est important de continuer à prendre vos comprimés d'ARIPIPRAZOLE BGR aussi longtemps que votre médecin vous les a prescrits.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

#### 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

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

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

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

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

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

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

- bas taux de globules blancs,
- bas taux de plaquettes,
- réaction allergique (par exemple, gonflement des lèvres, de la langue, du visage et de la gorge, démangeaisons, éruption cutanée),
- apparition ou aggravation d'un diabète, acidocétose (cétone dans le sang et les urines) ou coma,
- taux de sucre dans le sang élevé,
- manque de sodium sang,
- perte d'appétit (anorexie),
- perte de poids,
- prise de poids,
- pensées suicidaires, tentative de suicide et suicide,
- jeux d'argent excessifs,
- sensation agressive,
- agitation,
- nervosité,
- association de fièvre, raideur musculaire, respiration rapide, sueurs, diminution de la conscience, brusques changements de la pression artérielle et du rythme cardiaque, perte de connaissance (syndrome malin des neuroleptiques),
- convulsions,

- syndrome sérotoninergique (réaction qui peut se traduire par des sentiments d'euphorie, une somnolence, une maladresse, une agitation, une sensation d'ébriété, une fièvre, des sueurs ou des contractures musculaires),
- troubles de l'élocution,
- mort subite inexplicquée,
- irrégularité du battement cardiaque mettant la vie en péril,
- attaque cardiaque,
- ralentissement de la fréquence cardiaque,
- caillots sanguins dans les veines, en particulier au niveau des jambes (les symptômes comprennent gonflement, douleur et rougeur de la jambe), qui peuvent migrer à travers les vaisseaux sanguins jusqu'aux poumons provoquant une douleur thoracique et des difficultés respiratoires (si vous constatez un de ces symptômes, demandez immédiatement un conseil médical),
- pression artérielle élevée,
- perte de connaissance,
- inhalation accidentelle de nourriture avec un risque de pneumonie (infection des poumons),
- spasme des muscles du larynx,
- inflammation du pancréas,
- difficultés à déglutir,
- diarrhée,
- gêne abdominale,
- gêne gastrique,
- insuffisance hépatique,
- inflammation du foie,
- coloration jaune de la peau et du blanc de l'œil,
- anomalie des paramètres biologiques hépatiques,
- rash cutané,
- sensibilité à la lumière,
- calvitie,
- sudation excessive,
- dégradation musculaire inhabituelle qui peut conduire à des problèmes rénaux,
- douleur musculaire,
- rigidité,
- fuite urinaire involontaire (incontinence),
- difficultés à uriner,
- symptômes de sevrage chez les nouveau-nés en cas d'exposition durant la grossesse,
- érection prolongée et/ou douloureuse,
- difficulté à contrôler la température corporelle ou température excessive,
- douleur thoracique,
- gonflement des mains, des chevilles ou des pieds,
- dans les analyses de sang : variation de la glycémie, augmentation de l'hémoglobine glycosylée.

Chez des personnes âgées souffrant de démence, des cas de décès ont été rapportés plus fréquemment lors de la prise d'aripiprazole. De plus, des cas d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire ("attaque") ont été rapportés.

### **Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et les adolescents**

Des adolescents âgés de 13 ans ou plus ont eu des effets indésirables qui étaient similaires en termes de fréquence et de nature à ceux des adultes, à l'exception de la somnolence, des tremblements incontrôlés et des mouvements saccadés, de l'agitation, et de la fatigue, qui étaient très fréquents (plus de 1 patient sur 10), mais aussi des douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen, de la sécheresse de la bouche, de l'augmentation du rythme cardiaque, de la prise de poids, de l'augmentation de l'appétit, des contractions musculaires, de mouvements incontrôlés des membres, et des sensations d'étourdissement qui étaient fréquents, en particulier quand le patient se levait d'une position allongée ou assise (plus de 1 patient sur 100).

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration :

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. COMMENT CONSERVER ARIPIPRAZOLE BGR 5 mg, comprimé ?

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

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

Pas de précaution particulière de conservation.

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

## 6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

### Ce que contient ARIPIPRAZOLE BGR 5 mg, comprimé

- La substance active est :  
Aripiprazole ..... 5 mg  
Pour un comprimé.

- Les autres composants sont :  
Lactose monohydraté, l'amidon prégélatinisé, la cellulose microcristaline, l'hypromellose, le stéarate de magnésium.

### Qu'est-ce que ARIPIPRAZOLE BGR 5 mg, comprimé et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés d'ARIPIPRAZOLE BGR 5 mg sont blancs, ronds, biconvexes, non sécables.

Les comprimés d'ARIPIPRAZOLE BGR 5 mg sont disponibles sous plaquettes dans des boîtes de 28 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

#### LABORATOIRES BIOGARAN

15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE  
92707 COLOMBES CEDEX

### Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

#### LABORATOIRES BIOGARAN

15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE  
92707 COLOMBES CEDEX

### Fabricant

#### LABORATORIOS ALTER S.A.

MATEO INURRIA, 30  
28036 MADRID  
ESPAGNE

### **Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen**

**Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants : Conformément à la réglementation en vigueur.**

À compléter ultérieurement par le titulaire

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :**

à compléter ultérieurement par le titulaire

### **Autres**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).