

Zolify[®]

Aripiprazole



Un poids **en moins**,
une **vie légère**

Affections hématologiques et du système lymphatique	leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire:	réactions allergiques (par exemple réaction anaphylactique, oedème de Quincke comprenant gonflement de la langue, oedème de la langue, oedème de la face, prurit ou urticaire)
Affections endocrines:	hyperglycémie, diabète mellitus, diabète acidocétosique, coma diabétique hyperosmolaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition:	prise de poids, perte de poids, anorexie, hyponatrémie
Affections psychiatriques:	agitation, nervosité, jeu pathologique, tentative de suicide, idées suicidaires, suicide accompli (voir rubrique 4.4.)
Affections du système nerveux:	troubles de l'élocution, syndrome malin des neuroleptiques (SMN), grand mal épileptique, syndrome sérotonnergique
Affections cardiaques:	allongement du QT, arythmie ventriculaire, mort subite inexpliquée, arrêt cardiaque, torsades de pointes, bradycardie
Affections vasculaires:	syncope, hypertension, évènement thromboembolique (incluant embolie pulmonaire et thrombose veineuse
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinal:	spasmes oropharyngé, spasme laryngé, pneumonie de déglutition
Affections gastro-intestinales:	pancréatite, dysphagie, gêne au niveau de l'abdomen, gêne au niveau de l'estomac, diarrhée
Affections hépatobiliaires:	insuffisance hépatique, ictere, hépatite, augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation de la gamma glutamyl transférase (GGT), augmentation des phosphatases alcalines
Affections de la peau et du tissu sous-cutané:	rash, réaction de photosensibilité, alopecie, hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques:	rhabdomyolyse, myalgie, raideur
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales:	syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir section 4.6)
Affections du rein et des voies urinaires:	incontinence urinaire, rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein:	priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration:	trouble de la régulation de la température (par exemple hypothermie, fièvre), douleur thoracique, oedème périphérique
Investigations:	augmentation de la Créatinine Phosphokinase, augmentation de la glycémie, variation de la glycémie, augmentation de l'hémoglobine glycosylée

pour le site de recapture de la sérotonine et pas d'affinité notable pour les récepteurs muscariniques. Une interaction avec des récepteurs autres que les sous-types dopaminergiques et sérotoninergiques peut expliquer certains autres effets cliniques de l'aripiprazole. Dans une étude de tomographie par émission de positron chez le volontaire sain, utilisant des doses allant de 0,5 à 30 mg administrées en une prise quotidienne pendant deux semaines, l'aripiprazole a entraîné une réduction dose-dépendante de la liaison du 11C-raclopride (un ligand du récepteur D2/D3) au niveau du noyau caudé et du putamen. Efficacité et sécurité 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 répondant avec maintien de la réponse au traitement à 52 semaines était similaire dans les deux groupes (aripiprazole 77% et halopéridol 73%). Le pourcentage total de patients ayant terminés l'étude était significativement plus élevé chez les patients sous aripiprazole (43%) que chez les patients sous halopéridol (30%). Les scores des échelles utilisées comme critères secondaires, comprenant l'échelle PANSS et l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS), ont montré une amélioration sous aripiprazole significativement plus importante que sous halopéridol. Dans une étude contrôlée versus placebo de 26 semaines chez des patients adultes schizophrènes stabilisés, la réduction du taux de rechute a été significativement plus importante dans le groupe aripiprazole (34%) par rapport au groupe placebo (57%). *Prise de poids* : Dans les études cliniques, l'aripiprazole n'a pas provoqué de prise de poids cliniquement significative. Dans une étude internationale de 26 semaines en double aveugle et contrôlée versus olanzapine, ayant porté sur 314 patients adultes schizophrènes et dont le critère principal était la prise de poids, les patients ayant eu une prise de poids d'au moins 7% (c'est à dire une prise de poids d'au moins 5,6 kg pour un poids moyen) à l'inclusion d'environ 80,5 kg) étaient significativement moins nombreux sous aripiprazole (N= 18, ou 13% des patients évaluables), comparativement à l'olanzapine (N= 45, ou 33% des patients évaluables). *Paramètres lipidiques* : Dans une analyse poolée des études cliniques contrôlées versus placebo chez l'adulte sur les paramètres lipidiques, il n'a pas été démontré que l'aripiprazole entraînait des modifications cliniquement significatives du taux de cholestérol total, de triglycérides, d'HDL et de LDL. - Cholestérol total: l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 5,18 mmol/l) à un niveau élevé (≥ 6,22 mmol/l) était de 2,5% pour l'aripiprazole et de 2,8% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,15 mmol/l (IC 95%: -0,182; -0,115) pour l'aripiprazole et de -0,11 mmol/l (IC 95%: -0,148; -0,066) pour le placebo. - Triglycérides à jeun: l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (≤ 1,69 mmol/l) à un niveau élevé (≥ 2,26 mmol/l) était de 7,4% pour aripiprazole et de 7,0% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,11 mmol/l (IC 95%: -0,182; -0,046) pour l'aripiprazole et de -0,07 mmol/l (IC 95%: -0,148; 0,007) pour le placebo. - HDL: l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (≥ 1,04 mmol/l) à un niveau bas (<1,04 mmol/l) était de 11,4% pour l'aripiprazole et de 12,5% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de 0,41 mmol/l (IC 95%: -0,046; -0,017) pour l'aripiprazole et de -0,04 mmol/l (IC 95%: -0,056; -0,022) pour le placebo. - LDL à jeun: l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (<2,59 mmol/l) à un niveau élevé (≥ 4,14 mmol/l) était de 0,6% pour l'aripiprazole et de 0,7% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,09 mmol/l (IC 95%: -0,139; -0,047) pour l'aripiprazole et de -0,06 mmol/l (IC 95%: -0,116; -0,012) pour le placebo. *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 répondants au lithium ou au valproate en monothérapie pendant 2 semaines à des taux sériques thérapeutiques, l'association d'aripiprazole eu pour effet une efficacité supérieure au lithium ou au valproate en monothérapie sur la réduction des symptômes maniaques. Dans une étude clinique de 26 semaines contrôlée versus placebo, suivie d'une phase d'extension de 74 semaines, chez des patients maniaques arrivés au stade de rémission sous aripiprazole pendant une phase de stabilisation, avant la randomisation, aripiprazole a montré une supériorité par rapport au placebo dans la prévention des récurrences bipolaires, principalement en prévenant les récurrences d'épisodes maniaques mais n'a pas réussi à montrer une supériorité sur le placebo dans la prévention des récurrences des épisodes dépressifs. Lors d'un essai contrôlé versus placebo, sur 52 semaines, mené chez des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I ayant atteint une rémission prolongée (scores totaux Y-MRS et MADRS ≤ 12) sous aripiprazole (10 mg/jour à 30 mg/jour) en association au lithium ou au valproate pendant 12 semaines consécutives, l'association à l'aripiprazole a démontré une supériorité sur le placebo avec une diminution de risque de 46% (*hazard ratio* de 0,54) dans la prévention des récurrences bipolaires et une diminution de risque de 65% (*hazard ratio* de 0,35) dans la prévention des récurrences d'épisodes maniaques comparé au placebo en association. L'aripiprazole en association a démontré une supériorité sur le placebo sur le score CGI-BP de sévérité de la maladie (manie), critère d'évaluation secondaire. Dans cet essai, les investigateurs ont assigné aux patients, en ouvert, soit du lithium soit du valproate en monothérapie, afin de déterminer une non-réponse partielle. Les patients étaient stabilisés pendant au moins 12 semaines consécutives avec l'association aripiprazole et le même thymorégulateur. Les patients stabilisés ont ensuite été randomisés afin de continuer le même thymorégulateur avec l'aripiprazole ou le placebo en double-aveugle. Quatre sous-groupes de thymorégulateurs ont été évalués pendant la phase randomisée: aripiprazole + lithium; aripiprazole + valproate; placebo + lithium; placebo + valproate. Les taux Kaplan-Meier pour la récurrence de tout épisode d'humeur dans le bras des traitements en association étaient de 16% pour aripiprazole + lithium et de 18% pour aripiprazole + valproate comparés à 45% pour placebo + lithium et de 19% pour placebo + valproate. *Population pédiatrique : Schizophrénie chez l'adolescent*. Dans un essai de 6 semaines contre placebo mené chez 302 patients adolescents schizophrènes (âgés de 13 à 17 ans), présentant des symptômes positifs ou négatifs, l'aripiprazole a été associé à une amélioration statistiquement significative des symptômes psychotiques supérieure au placebo. Dans une sous-analyse de patients adolescents âgés de 15 à 17 ans, représentant 74% de la population totale incluse, le maintien de l'effet a été observé sur l'essai d'extension de 26 semaines en ouvert. *Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I chez l'enfant et l'adolescent*. L'aripiprazole a été étudié lors d'un essai de 30 semaines contrôlé versus placebo conduit chez 296 enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans), atteints de troubles bipolaires de type I avec des épisodes maniaques ou mixtes accompagnés ou non de caractéristiques psychotiques selon les critères du DSM-IV, et présentant un score YMRS initial ≥ 20. Parmi les patients inclus dans l'analyse principale d'efficacité, 139 patients présentaient un diagnostic de TDAH associé. L'aripiprazole a montré une supériorité dans l'évolution du score total YMRS aux 4ème et 12ème semaines par rapport au placebo. Dans une analyse post-hoc, l'amélioration par rapport au placebo a été plus marquée chez les patients présentant une comorbidité de TDAH comparé au groupe sans TDAH, alors qu'il n'y avait pas de différence avec le placebo. L'effet sur la prévention des récurrences n'a pas été établi.

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

n=51 à la 4^{ème} semaine. *n*=46 à la 4^{ème} semaine.

Les événements indésirables les plus fréquents survenus au cours du traitement chez les patients recevant 30 mg d'aripiprazole étaient les troubles extrapyramidaux (28,3%), la somnolence (27,3%), les céphalées (23,2%) et les nausées (14,1%). La prise moyenne de poids dans un intervalle de traitement de 30 semaines était de 2,9 kg comparé à 0,98 kg chez les patients traités par le placebo. *Irritabilité associée à un trouble autistique chez les patients pédiatriques*. 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 15mg/jour)] et une étude en ouvert de 52 semaines. La dose initiale était de 2 mg/jour, augmentée à 5mg/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. 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. **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 déhydroaripiprazole, représente environ 40% de l'ASC de l'aripiprazole dans le plasma. Elimination: La demi-vie moyenne d'élimination de l'aripiprazole est d'environ 75 heures chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6 et d'environ 146 heures chez les métaboliseurs lents du CYP2D6. La clairance corporelle totale de l'aripiprazole est de 0,7 ml/min/kg, et est principalement hépatique. Après administration orale unique de 14C-aripiprazole, environ 27% de la radioactivité administrée a été retrouvée dans les urines et environ 60% dans les selles. Moins de 1% d'aripiprazole inchangé a été éliminé dans les urines et approximativement 18% a été retrouvé inchangé dans les selles. Pharmacocinétique dans les populations particulières : *Population pédiatrique* : La pharmacocinétique de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole chez les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans était similaire à celle des adultes après correction des différences de poids corporels. *Patients âgés* : La pharmacocinétique de l'aripiprazole n'est pas différente chez les sujets âgés sains et les sujets adultes plus jeunes. De même, aucun effet détectable lié à l'âge n'a été trouvé lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients schizophrènes. *Sexe* : La pharmacocinétique de l'aripiprazole n'est pas différente chez les sujets sains de sexe masculin et ceux de sexe féminin. De même, aucun effet détectable lié au sexe n'a été trouvé lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients schizophrènes. *Fumeurs et origine ethnique* : L'analyse de population n'a pas révélé de différence clinique significative liée à l'origine ethnique ou d'effet lié au tabac sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole. *Insuffisants rénaux* : Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole sont similaires chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les sujets sains jeunes. *Insuffisants hépatiques* : Une étude en dose unique chez des sujets présentant une cirrhose hépatique de différents degrés (Child-Pugh Classes A, B, et C) n'a pas montré d'effet significatif de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole. Toutefois, cette étude a inclus seulement 3 patients avec une cirrhose du foie de Classe C, ce qui est insuffisant pour conclure sur leur capacité métabolique. **DONNEES PHARMACOLOGIQUES : Durée de conservation** : 24 mois. **Précautions particulières de conservation** : Conserver dans un endroit frais et sec. 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 plaquette et l'emballage après «EXP». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois. **Nature et contenance du récipient** : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium). **Mode d'emploi** : Voie orale. Efforcez-vous de prendre le comprimé au même moment chaque jour. Vous pouvez prendre le comprimé avant, pendant ou après les repas. Prenez toujours le comprimé avec de l'eau, en l'avalant tel quel. **Condition de délivrance** : Liste I. **Numéro d'identification administrative** : ZOLIFY® 10mg : 14/16D103/263. ZOLIFY® 15mg : 16/16D104/263. ZOLIFY® 20mg : 14/16D161/263. **Titulaire de la décision d'enregistrement** : Biopharm Spa, 18, Rue de zone industrielle, Route de la gare, Haouche Mehieddine, Réghaia, Alger, Algérie.

Avec pathologie psychiatrique associée	Semaine 4	Semaine 12	TDAH	Semaine 4	Semaine 12
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) ^a	7	8,2	Placebo (n=47) ^b	6,3	7
Sans pathologie psychiatrique associée	Semaine 4	Semaine 12	Sans TDAH	Semaine 4	Semaine 12
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