

Zolify[®]

Aripiprazole



Un poids en moins,
une vie légère

DENOMINATION: ZOLIFY® 10mg, ZOLIFY® 15mg, ZOLIFY® 20mg. **COMPOSITION QUA LITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé contient : ZOLIFY® 10mg; Aripiprazole 10mg, Colorant : Carmin d'indigo E132, ZOLIFY® 15mg: Aripiprazole 15mg, Colorant : Oxyde de fer jaune E172, ZOLIFY® 20mg: Aripiprazole 20mg , Colorant: Erythrosine E127. Excipients: Lactose, cellulose microcristalline, acétone, isopropanol, stéarate de magnésium, amidon de maïs, hydroxypropyl cellulose. Excipient à effet notoire : Lactose. **FORME PHARMACEUTIQUE :** ZOLIFY® 10mg. Boîte de 30 comprimés de couleur bleu. ZOLIFY® 15mg. Boîte de 30 comprimés de couleur jaune. ZOLIFY® 20mg. Boîte de 30 comprimés de couleur rose. **DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** ZOLIFY® est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans ou plus. ZOLIFY® 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. ZOLIFY® est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 15 ans ou plus pour une durée allant jusqu'à 12 semaines. **Posologie et mode d'administration : Posologie : Adultes : Schizophrénie :** la posologie initiale recommandée de ZOLIFY® est de 10 à 15 mg/jour avec une posologie d'entretien de 15 mg/jour, en une seule prise, pendant ou en dehors des repas. ZOLIFY® 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 ZOLIFY® est de 15 mg une fois par jour pendant ou en dehors des repas, en monothérapie ou en association. Certains patients peuvent recevoir une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg. *Prévention des récurrences des épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I :* pour la prévention des récurrences d'épisodes maniaques chez des patients traités par aripiprazole en monothérapie ou en association, le traitement sera maintenu à la même dose. La posologie quotidienne peut être adaptée, une réduction de dose pourra être considérée en fonction de l'état clinique du patient. **Adolescent :** La schizophrénie chez l'adolescent âgé de 15 ans ou plus : la dose recommandée de ZOLIFY® est de 10 mg/jour administré lors d'un schéma en une fois par jour pendant ou en dehors des repas. ZOLIFY® est efficace entre 10 à 30 mg/jour. Une efficacité accrue à des doses supérieures à la dose quotidienne de 10 mg n'a pas été démontrée, même si chaque patient peut avoir un bénéfice à une dose plus élevée. L'utilisation de ZOLIFY® 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. *Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 15 ans ou plus :* la dose recommandée de ZOLIFY® est de 10 mg/jour administré en une seule prise pendant ou en dehors des repas. La durée du traitement doit être aussi courte que nécessaire afin de contrôler les symptômes et ne doit pas dépasser 12 semaines. Une efficacité accrue à des doses supérieures à la dose quotidienne de 10 mg n'a pas été démontrée et une dose quotidienne de 30 mg a été associée à une augmentation substantielle de l'incidence des effets indésirables significatifs incluant les symptômes extrapyramidaux (SEP), la fatigue et la prise de poids. Par conséquent, des doses supérieures à 10 mg/jour doivent être utilisées pour des cas exceptionnels et associées à une surveillance clinique étroite. Les patients plus jeunes présentent un risque plus élevé de développer des événements indésirables associés à l'aripiprazole. Par conséquent, l'utilisation de ZOLIFY® n'est pas recommandée chez les patients de moins de 15 ans. **Irregularité associée à un trouble autistique :** la tolérance et l'efficacité de ZOLIFY® 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 posologique 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. **Insuffisants rénaux :** Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. **Patients âgés :** l'efficacité de ZOLIFY® 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. **Sexe :** aucune adaptation posologique n'est requise chez la femme par rapport à l'homme. **Fumeurs :** aucune adaptation posologique n'est requise chez les fumeurs compte tenu du métabolisme de ZOLIFY®. **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. 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. **Mode d'administration :** ZOLIFY® comprimés est à utiliser par voie orale. **Contre-indications :** - Les enfants et les adolescents âgés de moins de 15 ans. - Allergie à l'aripiprazole ou à l'un des autres composants. **Mises en garde spéciales et précautions particulières 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. 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 l'aripiprazole. Une surveillance rapprochée des patients à haut risque doit accompagner le traitement antipsychotique. Les résultats d'une étude épidémiologique ont suggéré qu'il 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'événements 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 ce médicament et des mesures préventives doivent être prises. **Troubles de la conduction :** 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. **Dyskinésie tardive :** dans les études cliniques de durée inférieure ou égale à un an, mesées 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 ce médicament, la réduction de la dose voire l'arrêt du traitement doivent être envisagés. Ces symptômes peuvent provisoirement s'aggraver ou même survenir après l'arrêt du traitement. **Autres symptômes extrapyramidaux :** dans les études cliniques en pédiatrie avec l'aripiprazole, des symptômes tels qu'une akathisie et qu'un parkinsonisme ont été observés. Si d'autres signes et symptômes extrapyramidaux apparaissent chez un patient traité par ce médicament, une diminution de la posologie et une surveillance clinique étroite doivent être envisagés. Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) : le SMN est un syndrome potentiellement mortel associé aux traitements antipsychotiques. Dans les études cliniques menées préalablement à la mise sur le marché, de rares cas de SMN ont été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole. Les signes cliniques du SMN sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'altération des facultés mentales et des signes d'instabilité neurovégétative (instabilité du pouls ou de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et troubles du rythme cardiaque). Peuvent s'ajouter des signes tels que l'élevation 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, tous les médicaments antipsychotiques y compris l'aripiprazole doivent être arrêtés. **Convulsions :** dans les études cliniques menées préalablement à la mise sur le marché, des cas peu fréquents de convulsions ont été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole. Par conséquent, l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou présentant une pathologie comportant des convulsions associées. **Patients âgés présentant un état psychotique associé à une démence :** *Augmentation de la mortalité :* dans trois études cliniques aripiprazole contrôlées versus placebo (n=938; âge moyen: 82,4 ans; intervalle: 56-99 ans), chez des patients âgés présentant un état psychotique associé à une maladie d'Alzheimer, les patients traités par aripiprazole ont eu un risque de mortalité plus élevé comparativement au placebo. L'incidence des décès dans le groupe des patients traités par aripiprazole a été de 3,5% comparé à 1,7% dans le groupe placebo. Bien que les causes de décès étaient variées, la plupart de ces décès semblaient être soit d'origine cardiovasculaire (par exemple insuffisance cardiaque, mort subite) soit d'origine infectieuse (par exemple pneumonie). **Effets indésirables cérébrovasculaires :** dans ces mêmes études cliniques, des effets indésirables cérébrovasculaires (par exemple accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire), ont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez ces patients (âge moyen: 84 ans; intervalle: 78-88 ans). Dans ces études, les effets indésirables cérébrovasculaires ont été rapportés chez 1,3% des patients traités par l'aripiprazole comparativement à 0,6% des patients traités par placebo. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Néanmoins, dans l'étude à dose fixe, un effet dose-dépendant significatif a été observé dans la survenue des effets indésirables cérébrovasculaires chez les patients traités par l'aripiprazole. Ce médicament n'est pas indiqué dans le traitement des états psychotiques associés à une démence. **Hyperglycémie et diabète :** Des cas d'hyperglycémie, parfois graves et associés à une acidocétose ou un coma, avec une issue fatale pour certains cas, ont été rapportés chez les patients traités par les médicaments antipsychotiques atypiques, y compris l'aripiprazole. L'obésité et les antécédents familiaux de diabète sont des facteurs de risque pouvant favoriser les complications. Dans les études cliniques menées avec l'aripiprazole, il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes aripiprazole et placebo, concernant l'incidence d'effets indésirables liés à une hyperglycémie (dont le diabète), ou concernant des valeurs anormales de la glycémie. Les données nécessaires à une estimation précise du risque de survenue d'effets indésirables liés à une hyperglycémie chez les patients traités par l'aripiprazole et par tout autre antipsychotique atypique, permettant une comparaison directe, ne sont pas disponibles. Les signes et symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et fatigue) doivent être recherchés chez les patients traités par antipsychotiques atypiques, y compris l'aripiprazole. Une surveillance régulière est recommandée afin de détecter toute anomalie de la glycémie chez les patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque pouvant favoriser le développement d'un diabète. **Hypersensibilité :** Comme avec d'autres médicaments, des réactions d'hypersensibilité à type de symptômes allergiques peuvent survenir avec l'aripiprazole. **Prise de poids :** La prise de poids est souvent observée chez les patients schizophrènes et des 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'agit 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. **Dysphagie :** Des troubles de la motilité œsophagienne et des aspirations ont été associés à l'utilisation des traitements antipsychotiques, y compris l'aripiprazole. L'aripiprazole et les autres substances actives antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients à risque de pneumonie de déglutition. **Jeu pathologique :** Des cas de jeux pathologiques ont été rapportés chez des patients traités par l'aripiprazole après sa commercialisation, ce que certains 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. **Lactose :** Ce médicament du lactose. Les patients atteints de maladies héréditaires rares telles que : intolérance au galactose, déficit en lactase ou malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament. **Patience présentant un TDAH associé :** Malgré la fréquence élevée des troubles bipolaires de type I associés à un TDAH, les données cliniques de sécurité sont très limitées concernant l'utilisation concomitante de l'aripiprazole et de psychostimulants; ainsi, une extrême prudence doit être exercée lorsque ces médicaments sont co-administrés. **Interactions médicamenteuses et autres :** Du fait de son activité antagoniste des récepteurs α 1-adrénérgiques, 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. La prudence s'impose en cas d'administration concomitante de l'aripiprazole avec des médicaments connus pour entraîner un allongement du QT ou d'un déséquilibre électrolytique. **Interactions potentielles ayant un effet sur ce médicament :** La famotidine, antihistaminique H2 inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique, réduit le taux d'absorption de l'aripiprazole, mais cet effet n'a pas été observé de façon clinique significative. 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. Dans une étude clinique chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP2D6 (quinidine) a augmenté l'ASC de l'aripiprazole de 107%, alors que la Cmax était inchangée. L'ASC et la Cmax du métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, ont été diminuées respectivement de 32% et 47%. La dose prescrite de l'aripiprazole doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante 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. Dans une étude clinique chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP3A4 (le kétoconazole) a augmenté l'ASC et la Cmax de l'aripiprazole respectivement de 63% et 37%. L'ASC et la Cmax du déhydro-aripiprazole ont été augmentées respectivement de 77% et 43%. Chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut conduire à des concentrations plasmatiques plus élevées d'aripiprazole, comparativement aux métaboliseurs rapides du CYP2D6. L'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 avec l'aripiprazole n'est envisagée que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus. La dose prescrite de ce médicament doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante 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 ce médicament, des augmentations modérées des concentrations de l'aripiprazole peuvent être attendues. Lors de l'administration concomitante de carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4, les moyennes géométriques de la Cmax et de l'ASC de l'aripiprazole sont diminuées respectivement de 68% et 73%, comparativement à l'aripiprazole (30 mg) administré seul. De la même façon, les moyennes géométriques de la Cmax et de l'ASC du déhydro-aripiprazole sont diminuées respectivement de 69% et 71% lors de l'administration concomitante avec la carbamazépine, comparativement à l'aripiprazole administré seul. La dose d'aripiprazole doit être multipliée par deux lorsque ce médicament est co-administré avec la carbamazépine. D'autres inducteurs puissants du CYP3A4, tels que rifampicine, rifabutine, phénytoïne, phénobarbital, primidone, éfavirenz, 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 de ce médicament doit être ramenée à la posologie recommandée. 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/INRS ou des médicaments connus pour augmenter les concentrations de l'aripiprazole. Effets potentiels de ce médicament sur le lithium : l'aripiprazole est métabolisé par le CYP2D6 (rapport dextrométhorphan/3-méthoxymorphane), du C2C9 (warfarine), du C2C19 (omeprazole) et du 3A4 (dextrométhorphan). De plus, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole n'ont pas démontré de potentiel d'altération du métabolisme dépendant du CYP2A11 *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. **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. 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 est suffisamment clair pour 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, 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. **Effets sur la capacité 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'au moment où il apparaît raisonnablement certain que l'aripiprazole n'entraîne pas ce type d'effet indésirable. Certains patients pédiatriques atteints de troubles bipolaires de type I présentent une incidence plus élevée de somnolence et de fatigue. **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. Les effets indésirables suivants ont été rapportés plus fréquemment ($\geq 1/100$) que sous placebo, ou ont été identifiés comme des effets indésirables pouvant être cliniquement significatifs (*). Les fréquences ci-dessous sont définies en utilisant la convention suivante: fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$). **Affections psychiatriques :** Fréquent: agitation, insomnie, anxiété. Peu fréquent: dépression*. **Affections du système nerveux :** Fréquent: troubles extrapyramidaux, akathisie, gastro-intestinal, étourdissement, somnolence, sédation, céphalée. **Affections oculaires :** Fréquent: trouble de la vision. **Affections cardiaques :** Peu fréquent: tachycardie*. **Affections vasculaires :** Peu fréquent: hypotension orthostatique*. **Affections gastro-intestinales :** Fréquent: dyspepsie, vomissements, nausées, constipation, hypersécrétion salivaire. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Fréquent: fatigue, Description des effets indésirables sélectionnés : Symptômes extrapyramidaux: *Schizophrénie :* dans une étude clinique contrôlée long-terme de 52 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux, comprenant parkinsonisme, akathisie, dystonie et dyskinésie, a été globalement plus faible chez les patients traités par l'aripiprazole (25,8%) comparativement aux patients traités par l'halopéridol (57,3%). Dans une étude clinique long-terme de 26 semaines contrôlée versus placebo, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 19% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 13,1% chez les patients traités par le placebo. Dans une autre étude clinique contrôlée long-terme de 26 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 14,8% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 15,1% chez les patients traités par l'olanzapine. *Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I :* dans une étude clinique contrôlée à 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 à 12 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 26,6% chez les patients traités par aripiprazole et 17,6% chez les patients traités par lithium. Dans l'étude clinique contrôlée versus placebo long-terme de 26 semaines de phase de maintenance, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 18,2% chez les patients traités par aripiprazole et de 15,7% chez les patients traités par le placebo. 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 traités par le placebo. **Autres données :** Des effets indésirables connus pour être associés aux traitements antipsychotiques ont également été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole (syndrome malin des neuroleptiques, dyskinésies tardives, convulsions, effets indésirables cérébrovasculaires et augmentation de la mortalité chez les patients âgés souffrant de démence, hyperglycémie et diabète). **Population pédiatrique :** *Schizophrénie chez les adolescents âgés de 15 ans et plus :* Dans un essai clinique à court terme contre placebo mené chez 302 adolescents schizophrènes (âgés de 13 à 17 ans), la fréquence et la nature des effets indésirables étaient similaires à celles des adultes, à l'exception des réactions suivantes qui ont été rapportées plus fréquemment chez les adolescents sous aripiprazole que chez les adultes sous aripiprazole (et plus fréquemment que sous placebo): somnolence/sédation et trouble extrapyramidal ont été très fréquents ($\geq 1/10$), sécheresse de la bouche, augmentation de l'appétit et hypotension orthostatique ont été fréquemment rapportés ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Le profil de tolérance lors d'un essai d'extension, en ouvert, sur 26 semaines était similaire à celui observé lors de l'essai à court terme contre placebo. 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, 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 15 ans et plus :* La fréquence et la nature des effets indésirables chez les adolescents atteints de troubles bipolaires de type I étaient similaires à celles observées chez les adultes, à l'exception des réactions suivantes: très fréquemment ($\geq 1/10$) somnolence (23,0%), troubles extrapyramidaux (18,4%), akathisie (16,0%) et fatigue (11,8%); fréquemment ($\geq 1/100$, $< 1/10$) douleur abdominale supérieure, augmentation de la fréquence cardiaque, prise de poids, augmentation de l'appétit, contractions musculaires et dyskinésie. Les effets indésirables suivants avaient une relation effet-dose possible: troubles extrapyramidaux (l'incidence était de 9,1% à une posologie de 10 mg, 28,8% à une posologie de 30 mg et 1,7% pour le placebo); et akathisie (l'incidence était de 12,1% à une posologie de 10 mg, 20,3% à une posologie de 30 mg et 1,7% pour le placebo). Les variations moyennes de poids chez l'adolescent présentant des troubles bipolaires de type I après 12 et 30 semaines de traitement étaient respectivement de 2,4 kg et 5,8 kg avec l'aripiprazole et de 0,2 kg et 2,3 kg avec le placebo. Dans la population pédiatrique, une somnolence et une fatigue ont été observés plus fréquemment chez les patients atteints de troubles bipolaires par rapport à ceux atteints de schizophrénie. Dans la population pédiatrique atteinte de troubles bipolaires (patients âgés de 10 à 17 ans), exposée au produit sur des périodes allant jusqu'à 30 semaines, l'incidence des taux plasmatiques bas de prolactine était de 28,0% chez les filles (< 3 ng/ml) et de 53,3% chez les garçons (< 2 ng/ml). Effets indésirables rapportés après la commercialisation : Les effets indésirables suivants ont été rapportés, après la commercialisation. La fréquence de ces effets est considérée inconnue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

| | |
|--|--|
| 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 sérotoninergique |
| 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 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 répondeurs avec maintien de la réponse au traitement à 52 semaines était similaire dans les deux groupes (aripiprazole 77% et halopéridol 73%). Le pourcentage total de patients ayant terminés l'étude était significativement plus élevé chez les patients sous aripiprazole (43%) que chez les patients sous halopéridol (30%). Les scores des échelles utilisées comme critères secondaires, comprenant l'échelle PANSS et l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS), ont montré une amélioration sous aripiprazole significativement plus importante que sous halopéridol. Dans une étude contrôlée versus placebo de 26 semaines chez des patients adultes schizophrènes stabilisés, la réduction du taux de rechute a été significativement plus importante dans le groupe aripiprazole (34%) par rapport au groupe placebo (57%). **Prise de poids** : Dans les études cliniques, l'aripiprazole n'a pas provoqué de prise de poids cliniquement significative. Dans une étude internationale de 26 semaines en double aveugle et contrôlée versus olanzapine, ayant porté sur 314 patients adultes schizophrènes et dont le critère principal était la prise de poids, les patients ayant eu une prise de poids d'au moins 7% (c'est à dire une prise de poids d'au moins 5,6 kg pour un poids moyen) à l'inclusion d'environ 80,5 kg) étaient significativement moins nombreux sous aripiprazole (N= 18, ou 13% des patients évaluables), comparativement à l'olanzapine (N= 45, ou 33% des patients évaluables). **Paramètres lipidiques** : Dans une analyse poolée des études cliniques contrôlées versus placebo chez l'adulte sur les paramètres lipidiques, il n'a pas été démontré que l'aripiprazole entraînait des modifications cliniquement significatives du taux de cholestérol total, de triglycérides, d'HDL et de LDL. Cholestérol total: l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 5,18 mmol/l) à un niveau élevé (≥ 6,22 mmol/l) était de 2,5% pour l'aripiprazole et de 2,8% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,15 mmol/l (IC 95%: -0,182; -0,115) pour l'aripiprazole et de -0,11 mmol/l (IC 95%: -0,148; -0,066) pour le placebo. Triglycérides à jeun: l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 1,69 mmol/l) à un niveau élevé (≥ 2,26 mmol/l) était de 7,4% pour aripiprazole et de 7,0% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de -0,11 mmol/l (IC 95%: -0,182; -0,046) pour l'aripiprazole et de -0,07 mmol/l (IC 95%: -0,148; 0,007) pour le placebo. HDL: l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (≥ 1,04 mmol/l) à un niveau bas (< 1,04 mmol/l) était de 11,4% pour l'aripiprazole et de 12,5% pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de 0,41 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 répondeurs 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 thyromrégulateur. Les patients stabilisés ont ensuite été randomisés afin de continuer le même thyromrégulateur avec l'aripiprazole ou le placebo en double-aveugle. Quatre sous-groupes de thyromrégulateurs 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 ≥ 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 : Duré 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 |