

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT

Aripiprazole Sandoz 5 mg comprimés
Aripiprazole Sandoz 10 mg comprimés
Aripiprazole Sandoz 15 mg comprimés
Aripiprazole Sandoz 20 mg comprimés
Aripiprazole Sandoz 30 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Aripiprazole Sandoz 5 mg comprimés
Chaque comprimé contient 5 mg d'aripiprazole.
Excipient(s) à effet notoire
71,02 mg de lactose monohydraté par comprimé.

Aripiprazole Sandoz 10 mg comprimés
Chaque comprimé contient 10 mg d'aripiprazole.
Excipient(s) à effet notoire
65,97 mg de lactose monohydraté par comprimé.

Aripiprazole Sandoz 15 mg comprimés
Chaque comprimé contient 15 mg d'aripiprazole.
Excipient(s) à effet notoire
97,75 mg de lactose monohydraté par comprimé.

Aripiprazole Sandoz 20 mg comprimés
Chaque comprimé contient 20 mg d'aripiprazole.
Excipient(s) à effet notoire
132,33 mg de lactose monohydraté par comprimé.

Aripiprazole Sandoz 30 mg comprimés
Chaque comprimé contient 30 mg d'aripiprazole.
Excipient(s) à effet notoire
196,50 mg de lactose monohydraté par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Aripiprazole Sandoz 5 mg comprimés
Comprimé rond, moucheté, de couleur bleue, d'un diamètre d'environ 6,0 mm, portant l'inscription « SZ » gravée sur un côté et « 444 » sur l'autre côté.

Aripiprazole Sandoz 10 mg comprimés
Comprimé rond, moucheté, de couleur rose, d'un diamètre d'environ 6,0 mm, portant l'inscription « SZ » gravée sur un côté et « 446 » sur l'autre côté.

Aripiprazole Sandoz 15 mg comprimés
Comprimé rond, moucheté, de couleur jaune, d'un diamètre d'environ 7,0 mm, portant l'inscription « SZ » gravée sur un côté et « 447 » sur l'autre côté.

Aripiprazole Sandoz 20 mg comprimés
Comprimé rond, de couleur blanche, d'un diamètre d'environ 7,8 mm, portant l'inscription « SZ »

gravée sur un côté et « 448 » sur l'autre côté.

Aripiprazole Sandoz 30 mg comprimés

Comprimé rond, moucheté, de couleur rose, d'un diamètre d'environ 9,0 mm, portant l'inscription « SZ » gravée sur un côté et « 449 » sur l'autre côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

Aripiprazole Sandoz 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 Sandoz est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusque 12 semaines (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Schizophrénie : la posologie initiale recommandée d'Aripiprazole Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz est de 15 mg une fois par jour pendant ou en dehors des repas, en monothérapie ou en association (voir. Rubrique 5.1). Certains patients peuvent recevoir une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg.

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

Population pédiatrique

La schizophrénie chez l'adolescent âgé de 15 ans ou plus : la dose recommandée d'Aripiprazole Sandoz 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 un médicament approprié contenant de l'aripiprazole) 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 Sandoz 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 d'Aripiprazole Sandoz n'est pas recommandée chez les patients schizophrènes de moins de 15 ans car les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité sont insuffisantes (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus : la dose recommandée d'Aripiprazole Sandoz 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 un médicament approprié contenant de l'aripiprazole) 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), la fatigue et la prise de poids (voir rubrique 4.8). Par conséquent, des doses supérieures à 10 mg/jour doivent être utilisées pour des cas exceptionnels et associées à une surveillance clinique étroite (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Les patients plus jeunes présentent un risque plus élevé de développer des événements indésirables associés à l'aripiprazole. Par conséquent, l'utilisation d'Aripiprazole Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

Patients âgés

La sécurité et l'efficacité d'Aripiprazole Sandoz dans le traitement de la schizophrénie et des épisodes maniaques dans les 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 de l'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 puissants 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 Sandoz est à utiliser par voie orale.

Les comprimés orodispersibles ou la solution buvable d'aripiprazole peuvent être utilisés comme une alternative aux comprimés chez les patients ayant des difficultés à avaler les comprimés d'Aripiprazole Sandoz comprimés (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.

Suicidalité

La survenue d'un comportement suicidaire est inhérente aux psychoses et aux troubles de l'humeur et dans certains cas a été rapportée rapidement après l'initiation ou le changement du traitement antipsychotique, y compris avec un traitement par aripiprazole (voir rubrique 4.8). Une surveillance rapprochée des patients à haut risque doit accompagner le traitement antipsychotique.

Troubles cardiovasculaires

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 et des mesures préventives doivent être prises.

Allongement de l'intervalle QT

Dans les études cliniques avec l'aripiprazole, l'incidence de l'allongement du QT était comparable à celle observée sous 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 tels qu'une akathisie et qu'un Parkinsonisme ont été observés. Si d'autres signes et symptômes extrapyramidaux apparaissent chez un patient traité par aripiprazole, une diminution de la posologie et une surveillance clinique étroite doivent être envisagées.

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Le SMN est un syndrome potentiellement mortel associé aux traitements antipsychotiques. Dans les études cliniques menées préalablement à la mise sur le marché, de rares cas de SMN ont été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole. Les signes cliniques du SMN sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'altération des facultés mentales et des signes d'instabilité neurovégétative (instabilité du pouls ou de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et troubles du rythme cardiaque). Peuvent s'ajouter des signes comme une augmentation des taux sériques de créatine phosphokinase (CPK), une myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Lorsqu'un patient présente des signes et symptômes évoquant un SMN, ou une hyperthermie inexpliquée non accompagnée d'autres signes de SMN, tous les 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 (voir rubrique 4.8).

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) (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). Dans ces études, les effets indésirables cérébrovasculaires ont été rapportés chez 1,3% des patients traités par aripiprazole comparativement à 0,6% des patients traités par placebo. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Néanmoins, dans l'étude à dose fixe, un effet dose-dépendant significatif a été observé dans la survenue des effets indésirables cérébrovasculaires chez les patients traités par aripiprazole (voir rubrique 4.8).

L'aripiprazole n'est pas indiqué dans le traitement des patients présentant des états psychotiques associés à une démence.

Hyperglycémie et diabète

Une hyperglycémie, dans certains cas sévère et associée à une acidocétose, un coma hyperosmolaire ou un décès, a été rapportée chez les patients traités par des antipsychotiques atypiques, y compris l'aripiprazole. L'obésité et les antécédents familiaux de diabète sont des facteurs de risque pouvant favoriser les complications sévères. 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 des médicaments antipsychotiques atypiques, y compris aripiprazole. Une surveillance régulière est recommandée afin de détecter toute anomalie de la glycémie chez les patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque pouvant favoriser le développement d'un diabète (voir rubrique 4.8).

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité caractérisées par des symptômes allergiques peuvent survenir chez les patients traités par 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 Sandoz 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 du transit œsophagien et des inhalations du contenu gastrique ont été associés à l'utilisation d'antipsychotiques, y compris l'aripiprazole.

L'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients à risque de pneumonie de déglutition.

Jeu pathologique et autres troubles du contrôle des impulsions

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

Lactose

Aripiprazole Sandoz comprimés contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose. (maladies héréditaires rares).

Patient 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 d'aripiprazole et de psychostimulants ; ainsi, une extrême prudence doit être exercée lorsque ces médicaments sont co-administrés.

Chutes

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

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

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 s'ajoutent à ceux de l'aripiprazole, telle que la sédation (voir rubrique 4.8).

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

Interactions potentielles ayant un effet sur l'aripiprazole

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

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

Quinidine et autres inhibiteurs du CYP2D6

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP2D6 (la 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 l'aripiprazole ne doit être envisagée que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus. La dose prescrite d'aripiprazole doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'aripiprazole avec le kétoconazole. D'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que l'itraconazole et les antiprotéases, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose sont recommandées (voir rubrique 4.2).

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

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

Carbamazépine et autres inducteurs du CYP3A4

Après l'administration concomitante de carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4, et d'aripiprazole oral à des patients atteints de schizophrénie ou de troubles psychotiques, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC de l'aripiprazole ont respectivement diminué 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 ont respectivement diminué de 69% et 71% après l'administration concomitante d'aripiprazole et de carbamazépine, comparativement à l'aripiprazole administré seul.

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

Valproate et lithium

Lorsque du valproate ou du lithium ont été administrés en association à l'aripiprazole, aucune variation cliniquement significative des concentrations d'aripiprazole n'a été observée et aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire lorsque du valproate ou du lithium sont administrés avec l'aripiprazole.

Effets potentiels de l'aripiprazole sur les autres médicaments

Dans les études cliniques, l'aripiprazole à des doses allant de 10 à 30 mg/jour n'a pas eu d'effet significatif sur le métabolisme des substrats du CYP2D6 (rapport dextrométhorphan/3-méthoxymorphinane), CYP2C9 (warfarine), CYP2C19 (oméprazole) et CYP3A4 (dextrométhorphan). De plus, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole n'ont pas démontré de potentiel d'altération du métabolisme dépendant du CYP1A2 *in vitro*. Par conséquent, il est peu probable que l'aripiprazole soit à l'origine d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives impliquant ces enzymes.

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

Syndrome sérotoninergique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont aripiprazole) pendant le troisième trimestre de la

grossesse, présentent un risque de réactions indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et de durée après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, trouble de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés (voir rubrique 4.8).

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

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

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

La fréquence des effets indésirables rapportés pendant une utilisation après commercialisation ne peut pas être déterminée puisqu'ils sont dérivés de rapports spontanés. En conséquence, la fréquence de ces effets indésirables est qualifiée d'« indéterminée ».

	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie Neutropénie Thrombopénie
Affections du système			Réaction allergique (par exemple réaction anaphylactique, œdème de Quincke comprenant gonflement de

	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
immunitaire			la langue, œdème de la langue, œdème de la face, prurit ou urticaire)
Affections endocriniennes		Hyperprolactinémie	Coma diabétique hyperosmolaire Acidocétose diabétique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diabète	Hyperglycémie	Hyponatrémie Anorexie Perte de poids Prise de poids
Affections psychiatriques	Insomnie Anxiété Impatiences	Dépression Hypersexualité	Tentative de suicide, idées suicidaires, suicide accompli (voir. rubrique 4.4.) Jeu pathologique Troubles du contrôle des impulsions Hyperphagie boulimique Achats compulsifs Automatisme ambulatoire Agressivité Agitation Nervosité
Affections du système nerveux	Akathisie Trouble extrapyramidal Tremblement Céphalée Sédation Somnolence Sensation vertigineuse	Dyskinésie tardive Dystonie	Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) État de grand mal épileptique Syndrome sérotoninergique Trouble du langage
Affections oculaires	Vision trouble	Diplopie	Crise oculogyre
Affections cardiaques		Tachycardie	Mort subite inexplicée Torsades de pointes QT allongé Arythmies ventriculaires Arrêt cardiaque Bradycardie
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique	Thromboembolie veineuse (y compris embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) Hypertension Syncope
Affections		Hoquet	Pneumonie de déglutition

	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
respiratoires, thoraciques et médiastinales			Laryngospasme Spasme oropharyngé
Affections gastro-intestinales	Constipation Dyspepsie Nausées Ptyalisme Vomissement		Pancréatite Dysphagie Diarrhée Gêne abdominale Gêne de l'estomac
Affections hépatobiliaires			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
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash Réaction de photosensibilité Alopécie Hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Rhabdomyolyse Myalgie Raideur
Affections du rein et des voies urinaires			Incontinence urinaire Rétention urinaire
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales			Syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir rubrique 4.6)
Affections des organes de reproduction et du sein			Priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue		Trouble de la thermorégulation (par exemple hypothermie, fièvre) Douleur thoracique Œdème périphérique
Investigations			Glycémie augmentée Hémoglobine glycosylée augmentée Fluctuation du glucose sanguin

	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
			Augmentation de la Créatine phosphokinase sanguine

Description des effets indésirables sélectionnés

Adultes

Symptômes extrapyramidaux

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

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I : dans une étude clinique contrôlée de 12 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 23,5% chez les patients traités par aripiprazole et de 53,3% chez les patients traités par halopéridol. Dans une autre étude clinique de 12 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 26,6% chez les patients traités par aripiprazole et 17,6% chez les patients traités par lithium. Dans l'étude clinique contrôlée *versus* placebo à long terme de 26 semaines de phase de maintenance, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 18,2% chez les patients traités par aripiprazole et de 15,7% chez les patients traités par le placebo.

Akathisie

Dans les études cliniques contrôlées *versus* placebo, l'incidence d'akathisie chez les patients bipolaires était de 12,1% avec aripiprazole et de 3,2% avec placebo. Chez les patients schizophrènes, l'incidence d'akathisie était de 6,2% avec aripiprazole et de 3,0% avec placebo.

Dystonie

Effet de classe : des symptômes de dystonie, contractions anormales prolongées d'un groupe musculaire ont été rapportés chez des patients prédisposés durant les premiers jours de traitement. Les symptômes dystoniques incluent : spasme des muscles de la nuque, progressant parfois vers une oppression de la gorge, une difficulté à avaler, une difficulté à respirer et/ou une protrusion de la langue. Alors que ces symptômes peuvent survenir à faibles doses, ils ont été rapportés plus fréquemment et avec une plus grande sévérité avec des antipsychotiques de première génération de forte puissance et à plus fortes doses. Un risque élevé de dystonie aiguë a été observé dans des groupes d'hommes et de jeunes.

Prolactine

Dans les essais cliniques pour les indications approuvées et après la commercialisation, une augmentation et une diminution du taux de prolactine sérique ont été toutes deux observées par rapport à la valeur initiale après traitement avec l'aripiprazole (rubrique 5.1).

Investigations

Parmi les patients ayant présenté des variations des paramètres biologiques standards et lipidiques pouvant être cliniquement significatives (voir rubrique 5.1), il n'a pas été observé de différence importante de leur état clinique entre le groupe aripiprazole et le groupe placebo. Des élévations des CPK (créatine-phosphokinase), généralement transitoires et asymptomatiques, ont été observées chez 3,5% des patients traités par l'aripiprazole et chez 2,0% des patients traités par le placebo.

Population pédiatrique

Schizophrénie chez les adolescents âgés de 15 ans et plus

Dans un essai clinique à court terme contre placebo mené chez 302 adolescents schizophrènes (âgés de 13 à 17 ans), la fréquence et la nature des effets indésirables étaient similaires à celles des adultes, à 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 sécurité lors d'un essai d'extension, en ouvert, sur 26 semaines était similaire à celui observé lors de l'essai à court terme contre placebo.

Le profil de tolérance d'un essai contrôlé en double aveugle contre placebo était également similaire à l'exception des réactions suivantes qui ont été rapportées plus fréquemment que chez les patients pédiatriques sous placebo : perte de poids, augmentation de l'insulinémie, arythmie et leucopénie ont été rapportées fréquemment ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

L'analyse poolée d'une population d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, exposée au produit sur des périodes allant jusqu'à 2 ans, révèle une incidence de prolactine plasmatique basse chez les filles (< 3 ng/mL) et les garçons (< 2 ng/mL) de 29,5% et 48,3%, respectivement. Au sein d'une population d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, exposée à une posologie allant de 5 mg à 30 mg d'aripiprazole pendant une période allant jusqu'à 72 mois, l'incidence d'une prolactine sérique basse chez les filles (< 3 ng/mL) et chez les garçons (< 2 ng/mL) était respectivement de 25,6% et 45,0%.

Lors de deux essais à long terme chez des adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie et des patients bipolaires traités avec l'aripiprazole, l'incidence de la basse prolactinémie chez les femmes (< 3 ng/ml) et chez les hommes (< 2 ng/ml) était de 37,0% et de 59,4%, respectivement.

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

La fréquence et la nature des effets indésirables chez les adolescents atteints 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).

Jeu pathologique et autres troubles du contrôle des impulsions

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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 – voir [Annexe V](#).

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 1 260 mg ont été rapportés chez les patients adultes, sans issue fatale. Les signes et symptômes potentiellement importants qui ont été observés comprenaient une léthargie, une augmentation de la pression artérielle, une somnolence, une tachycardie, des nausées et vomissements et la diarrhée. De plus, des cas de surdosage accidentels avec l'aripiprazole seul (à des doses allant jusqu'à 195 mg) ont été rapportés chez des enfants, sans issue fatale. Les signes et symptômes cliniques potentiellement graves qui ont été rapportés comprenaient la somnolence, une perte de connaissance transitoire et des symptômes extrapyramidaux.

Prise en charge du surdosage

La prise en charge du surdosage est essentiellement symptomatique, par le maintien de la fonction respiratoire, d'une oxygénation et d'une ventilation, et par la prise en charge des symptômes. La possibilité d'une intoxication polymédicamenteuse doit être envisagée. Par conséquent, une surveillance cardiovasculaire doit être instaurée immédiatement et doit comprendre un enregistrement de l'électrocardiogramme en continu pour déceler d'éventuelles arythmies. Après tout surdosage confirmé ou suspecté avec l'aripiprazole, une surveillance médicale étroite et cardiovasculaire doivent être poursuivies jusqu'à la guérison du patient.

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

Hémodialyse

Bien qu'il n'y ait pas d'information concernant l'intérêt de l'hémodialyse dans le traitement d'un surdosage avec l'aripiprazole, il est peu probable que l'hémodialyse soit utile pour la prise en charge du surdosage puisque l'aripiprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

L'efficacité de l'aripiprazole dans la schizophrénie et dans les troubles bipolaires de type I pourrait être due à l'association de son activité agoniste partiel sur le récepteur dopaminergique D_2 et sérotoninergique $5-HT_{1a}$ et de son activité antagoniste sur le récepteur sérotoninergique $5-HT_{2a}$. 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 D_2 et D_3 , sérotoninergiques $5-HT_{1a}$ et $5-HT_{2a}$, et une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D_4 , sérotoninergiques $5-HT_{2c}$ et $5-HT_7$, α_1 -adrénergiques et histaminiques H_1 . 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 ¹¹C-raclopride (un ligand du récepteur D₂/D₃) au niveau du noyau caudé et du putamen.

Efficacité et sécurité clinique

Adultes

Schizophrénie

Dans trois études court terme (4 à 6 semaines) contrôlées *versus* placebo portant sur 1228 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 évaluable), comparativement à l'olanzapine (n = 45, ou 33% des patients évaluable).

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.

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 0,4%, contre 0,02% chez les patients recevant le placebo. Chez les patients recevant l'aripiprazole, le délai médian de survenue a été de 30 jours et la durée médiane de 194 jours.

Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I

Dans deux études cliniques de 3 semaines à doses flexibles en monothérapie, contrôlées *versus* placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, l'aripiprazole a montré une efficacité supérieure au placebo dans la réduction des

symptômes maniaques sur 3 semaines. Ces études cliniques incluaient des patients avec ou sans caractéristiques psychotiques et avec ou sans cycle rapide.

Dans une étude clinique de 3 semaines à dose fixe en monothérapie, contrôlée *versus* placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, l'aripiprazole n'a pas réussi à démontrer une efficacité supérieure au placebo.

Dans deux études cliniques de 12 semaines en monothérapie contrôlées *versus* placebo et *versus* substance active chez des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I avec ou sans caractéristiques psychotiques, l'aripiprazole a montré une efficacité supérieure au placebo à la 3^{ème} semaine et un maintien de l'efficacité comparable au lithium ou à l'halopéridol à la 12^{ème} semaine. L'aripiprazole a également montré une proportion comparable de patients en rémission symptomatique de la manie par rapport au lithium ou à l'halopéridol à la 12^{ème} semaine.

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

Dans une étude clinique de 26 semaines contrôlée *versus* placebo, suivie d'une phase d'extension de 74 semaines, chez des patients maniaques arrivés au stade de rémission sous aripiprazole pendant une phase de stabilisation, avant la randomisation, aripiprazole a montré une supériorité par rapport au placebo dans la prévention des 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 and MADRS ≤ 12) sous aripiprazole (10 mg/jour à 30 mg/jour) en association au lithium ou au valproate pendant 12 semaines consécutives, l'association à l'aripiprazole a démontré une supériorité sur le placebo avec une 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.

Dans un essai de 60 à 89 semaines, randomisé, en double-aveugle, contrôlé contre placebo chez des sujets adolescents (n = 146 ; âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, il y avait une différence statistiquement significative du taux de rechute des symptômes psychotiques entre le groupe aripiprazole (19,39 %) et le groupe placebo (37,50 %). La valeur estimée du rapport de risque (RR) était 0,461 (intervalle de confiance à 95 %, 0,242-0,879) dans la population totale. Dans les analyses de sous-groupes, la valeur estimée du RR était 0,495 chez les sujets âgés de 13 à 14 ans par rapport à 0,454 chez ceux âgés de 15 à 17 ans. Toutefois, la valeur estimée du RR pour le groupe plus jeune (13-14 ans) n'était pas précise, reflétant le plus petit nombre de sujets dans ce groupe (aripiprazole, n = 29 ; placebo, n = 12) et l'intervalle de confiance pour cette estimation (allant de 0,151 à 1,628) ne permettait pas de conclure sur la présence d'un effet du traitement. Au contraire, l'intervalle de confiance à 95 % pour le RR dans le sous-groupe plus âgé (aripiprazole, n = 69 ; placebo, n = 36) allait de 0,242 à 0,879 et, par conséquent, il était possible de conclure pour un effet du traitement chez les patients les plus âgés.

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

L'aripiprazole a été étudié lors d'un essai de 30 semaines contrôlé *versus* placebo conduit chez 296 enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans), atteints de troubles bipolaires de type I avec des épisodes maniaques ou mixtes accompagnés ou non de caractéristiques psychotiques selon les critères du DSM-IV, 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 4^{ème} et 12^{ème} semaines par rapport au placebo. Dans une analyse post-hoc, l'amélioration par rapport au placebo a été plus marquée chez les patients présentant une comorbidité de TDAH comparé au groupe sans TDAH, alors qu'il n'y avait pas de différence avec le placebo. L'effet sur la prévention des récurrences n'a pas été établi.

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 en Semaine 16 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 le médicament de référence contenant de l'aripiprazole dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires affectifs (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'aripiprazole est bien absorbé avec un pic plasmatique atteint dans les 3–5 heures après administration. L'aripiprazole subit un métabolisme pré-systémique minime. La biodisponibilité orale absolue du comprimé est de 87%. Un repas riche en graisses n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Distribution

L'aripiprazole est largement distribué dans l'organisme avec un volume apparent de distribution de 4,9 L/kg indiquant une distribution extravasculaire importante. Aux concentrations thérapeutiques, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole sont liés à plus de 99% aux protéines plasmatiques, et principalement à l'albumine.

Biotransformation

L'aripiprazole est largement métabolisé par le foie, principalement par trois voies de biotransformation : la déhydrogénation, l'hydroxylation et la N-déalkylation. D'après les études *in vitro*, les enzymes CYP3A4 et CYP2D6 sont responsables de la déhydrogénation et de l'hydroxylation de l'aripiprazole, la N-déalkylation étant catalysée par le CYP3A4. L'aripiprazole est la principale entité présente dans la circulation systémique. A l'état d'équilibre, le métabolite actif, le déhydro- aripiprazole, représente environ 40% de l'ASC de l'aripiprazole dans le plasma.

Élimination

La demi-vie moyenne d'élimination de l'aripiprazole est d'environ 75 heures chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6 et d'environ 146 heures chez les métaboliseurs lents du CYP2D6.

La clairance corporelle totale de l'aripiprazole est de 0,7 mL/min/kg, et est principalement hépatique.

Après administration orale unique de ¹⁴C-aripiprazole, environ 27% de la radioactivité administrée a été retrouvée dans les urines et environ 60% dans les selles. Moins de 1% d'aripiprazole inchangé a été éliminé dans les urines et approximativement 18% a été retrouvé inchangé dans les selles.

Population pédiatrique

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

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Patients âgés

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

Sexe

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

Tabagisme

L'analyse de population n'a pas révélé d'effet cliniquement significatif lié au tabac sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Origine ethnique

L'évaluation pharmacocinétique de population n'a pas montré de différences liées à l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Des effets toxicologiquement significatifs ont été observés seulement à des doses ou à des expositions largement supérieures à la dose ou à l'exposition maximale chez l'homme, montrant que ces effets étaient limités ou non significatifs en pratique clinique. Ces effets comprenaient une toxicité corticosurrénalienne dose-dépendante (accumulation de pigments de lipofuscine et/ou perte de cellules parenchymateuses) chez le rat après 104 semaines pour des doses allant de 20 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/m²). Toutefois, les concentrations des dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile humaine à la dose la plus forte proposée, 30 mg par jour, étaient inférieures ou égales à 6% des concentrations biliaires retrouvées chez les singes inclus dans l'étude de 39 semaines et étaient bien en deçà (6%) de leurs limites de solubilité *in vitro*.

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Aripiprazole Sandoz 5 mg, comprimés

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Cellulose microcristalline

Hydroxypropylcellulose

Stéarate de magnésium

(E132) - indigotine (carmin d'indigo)

Aripiprazole Sandoz 10 mg, comprimés

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Cellulose microcristalline

Hydroxypropylcellulose

Stéarate de magnésium

Oxyde ferrique rouge (E172)

Aripiprazole Sandoz 15 mg, comprimés

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Cellulose microcristalline

Hydroxypropylcellulose

Stéarate de magnésium

Oxyde ferrique jaune (E172)

Aripiprazole Sandoz 20 mg, comprimés

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Cellulose microcristalline

Hydroxypropylcellulose

Stéarate de magnésium

Aripiprazole Sandoz 30 mg, comprimés

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Cellulose microcristalline

Hydroxypropylcellulose

Stéarate de magnésium

Oxyde ferrique rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Aripiprazole Sandoz 5 mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg, comprimés

Après première ouverture du flacon : 3 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Aripiprazole Sandoz 5 mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg, comprimés

Pour les conditions de conservation après première ouverture du flacon, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en aluminium/aluminium.

Aripiprazole Sandoz 5 mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg, comprimés

Réceptacle (flacon) en polyéthylène de haute densité (PEHD) contenant du gel de silice déshydratant et un tampon de polyester.

Présentations :

Aripiprazole Sandoz 5 mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg, comprimés

Plaquettes dans des boîtes en carton : 10, 14, 16, 28, 30, 35, 56, 70 comprimés

Plaquettes (en dose unitaire) dans des boîtes en carton : 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 comprimés

Flacons dans des boîtes en carton : 100 comprimés

Aripiprazole Sandoz 20 mg, comprimés

Plaquettes dans des boîtes en carton : 14, 28, 49, 56, 98 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Autriche

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

Aripiprazole Sandoz 5 mg, comprimés

EU/1/15/1029/001 (10 comprimés)
EU/1/15/1029/002 (14 comprimés)
EU/1/15/1029/003 (16 comprimés)
EU/1/15/1029/004 (28 comprimés)
EU/1/15/1029/005 (30 comprimés)
EU/1/15/1029/006 (35 comprimés)
EU/1/15/1029/007 (56 comprimés)
EU/1/15/1029/008 (70 comprimés)
EU/1/15/1029/009 (14x1 comprimés)
EU/1/15/1029/010 (28x1 comprimés)
EU/1/15/1029/011 (49x1 comprimés)
EU/1/15/1029/012 (56x1 comprimés)
EU/1/15/1029/013 (98x1 comprimés)
EU/1/15/1029/014 (100 comprimés)

Aripiprazole Sandoz 10 mg, comprimés

EU/1/15/1029/015 (10 comprimés)
EU/1/15/1029/016 (14 comprimés)
EU/1/15/1029/017 (16 comprimés)
EU/1/15/1029/018 (28 comprimés)
EU/1/15/1029/019 (30 comprimés)
EU/1/15/1029/020 (35 comprimés)
EU/1/15/1029/021 (56 comprimés)
EU/1/15/1029/022 (70 comprimés)
EU/1/15/1029/023 (14x1 comprimés)
EU/1/15/1029/024 (28x1 comprimés)
EU/1/15/1029/025 (49x1 comprimés)
EU/1/15/1029/026 (56x1 comprimés)
EU/1/15/1029/027 (98x1 comprimés)
EU/1/15/1029/028 (100 comprimés)

Aripiprazole Sandoz 15 mg, comprimés

EU/1/15/1029/029 (10 comprimés)
EU/1/15/1029/030 (14 comprimés)
EU/1/15/1029/031 (16 comprimés)
EU/1/15/1029/032 (28 comprimés)
EU/1/15/1029/033 (30 comprimés)
EU/1/15/1029/034 (35 comprimés)
EU/1/15/1029/035 (56 comprimés)
EU/1/15/1029/036 (70 comprimés)
EU/1/15/1029/037 (14x1 comprimés)
EU/1/15/1029/038 (28x1 comprimés)
EU/1/15/1029/039 (49x1 comprimés)
EU/1/15/1029/040 (56x1 comprimés)
EU/1/15/1029/041 (98x1 comprimés)
EU/1/15/1029/042 (100 comprimés)

Aripiprazole Sandoz 20 mg, comprimés

EU/1/15/1029/043 (14 comprimés)
EU/1/15/1029/044 (28 comprimés)
EU/1/15/1029/045 (49 comprimés)
EU/1/15/1029/046 (56 comprimés)
EU/1/15/1029/047 (98 comprimés)

Aripiprazole Sandoz 30 mg, comprimés

EU/1/15/1029/048 (10 comprimés)

EU/1/15/1029/049 (14 comprimés)

EU/1/15/1029/050 (16 comprimés)

EU/1/15/1029/051 (28 comprimés)

EU/1/15/1029/052 (30 comprimés)

EU/1/15/1029/053 (35 comprimés)

EU/1/15/1029/054 (56 comprimés)

EU/1/15/1029/055 (70 comprimés)

EU/1/15/1029/056 (14x1 comprimés)

EU/1/15/1029/057 (28x1 comprimés)

EU/1/15/1029/058 (49x1 comprimés)

EU/1/15/1029/059 (56x1 comprimés)

EU/1/15/1029/060 (98x1 comprimés)

EU/1/15/1029/061 (100 comprimés)

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

Date de première autorisation : 20 Août 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovénie

Lek S.A.
ul. Domaniewska 50 C
02-672 Warszawa
Pologne

S.C. Sandoz, S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
Târgu Mureş 540472
Roumanie

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union européenne (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- A la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- Dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

BOÎTE CONTENANT LE FLACON ET ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Aripiprazole Sandoz 5 mg comprimés
aripiprazole

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 5 mg d'aripiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : lactose monohydraté.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

100 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
À utiliser dans les 3 mois suivant la première ouverture.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/15/1029/014 100 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Boîte : Aripiprazole Sandoz 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

[Uniquement pour la boîte du flacon :]

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

[Uniquement pour la boîte du flacon :]

PC: {numéro}

SN: {numéro}

NN: {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE CONTENANT LES PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Aripiprazole Sandoz 5 mg comprimés
aripiprazole

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 5 mg d'aripiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : lactose monohydraté.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

10 comprimés
14 comprimés
16 comprimés
28 comprimés
30 comprimés
35 comprimés
56 comprimés
70 comprimés

14 x 1 comprimés
28 x 1 comprimés
49 x 1 comprimés
56 x 1 comprimés
98 x 1 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/15/1029/001 10 comprimés
EU/1/15/1029/002 14 comprimés
EU/1/15/1029/003 16 comprimés
EU/1/15/1029/004 28 comprimés
EU/1/15/1029/005 30 comprimés
EU/1/15/1029/006 35 comprimés
EU/1/15/1029/007 56 comprimés
EU/1/15/1029/008 70 comprimés
EU/1/15/1029/009 14x 1 comprimés
EU/1/15/1029/010 28x 1 comprimés
EU/1/15/1029/011 49x 1 comprimés
EU/1/15/1029/012 56x 1 comprimés
EU/1/15/1029/013 98x 1 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Aripiprazole Sandoz 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}

SN: {numéro}

NN: {numéro}

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

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Aripiprazole Sandoz 5 mg comprimés
aripiprazole

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

Sandoz

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

BOÎTE CONTENANT LE FLACON ET ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Aripiprazole Sandoz 10 mg comprimés
aripiprazole

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 10 mg d'aripiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : lactose monohydraté.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

100 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
À utiliser dans les 3 mois suivant la première ouverture.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/15/1029/028 100 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Boîte : Aripiprazole Sandoz 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

[Uniquement pour la boîte du flacon :]

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

[Uniquement pour la boîte du flacon :]

PC: {numéro}

SN: {numéro}

NN: {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE CONTENANT LA PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Aripiprazole Sandoz 10 mg comprimés
aripiprazole

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 10 mg d'aripiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : lactose monohydraté.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

10 comprimés
14 comprimés
16 comprimés
28 comprimés
30 comprimés
35 comprimés
56 comprimés
70 comprimés

14 x 1 comprimés
28 x 1 comprimés
49 x 1 comprimés
56 x 1 comprimés
98 x 1 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/15/1029/015 10 comprimés
EU/1/15/1029/016 14 comprimés
EU/1/15/1029/017 16 comprimés
EU/1/15/1029/018 28 comprimés
EU/1/15/1029/019 30 comprimés
EU/1/15/1029/020 35 comprimés
EU/1/15/1029/021 56 comprimés
EU/1/15/1029/022 70 comprimés
EU/1/15/1029/023 14x 1 comprimés
EU/1/15/1029/024 28x 1 comprimés
EU/1/15/1029/025 49x 1 comprimés
EU/1/15/1029/026 56x 1 comprimés
EU/1/15/1029/027 98x 1 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Aripiprazole Sandoz 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}

SN: {numéro}

NN: {numéro}

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

PLAQUETTES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Aripiprazole Sandoz 10 mg comprimés
aripiprazole

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

Sandoz

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

BOÎTE CONTENANT LE FLACON ET ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Aripiprazole Sandoz 15 mg comprimés
aripiprazole

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 15 mg d'aripiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : lactose monohydraté.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

100 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
À utiliser dans les 3 mois suivant la première ouverture.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/15/1029/042

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Boite : Aripiprazole Sandoz 15 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

[Uniquement pour la boîte du flacon :]

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

[Uniquement pour la boîte du flacon :]

PC: {numéro}

SN: {numéro}

NN: {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE CONTENANT LA PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Aripiprazole Sandoz 15 mg comprimés
aripiprazole

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 15 mg d'aripiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : lactose monohydraté.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

10 comprimés
14 comprimés
16 comprimés
28 comprimés
30 comprimés
35 comprimés
56 comprimés
70 comprimés

14 x 1 comprimés
28 x 1 comprimés
49 x 1 comprimés
56 x 1 comprimés
98 x 1 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/15/1029/029 10 comprimés
EU/1/15/1029/030 14 comprimés
EU/1/15/1029/031 16 comprimés
EU/1/15/1029/032 28 comprimés
EU/1/15/1029/033 30 comprimés
EU/1/15/1029/034 35 comprimés
EU/1/15/1029/035 56 comprimés
EU/1/15/1029/036 70 comprimés
EU/1/15/1029/037 14x 1 comprimés
EU/1/15/1029/038 28x 1 comprimés
EU/1/15/1029/039 49x 1 comprimés
EU/1/15/1029/040 56x 1 comprimés
EU/1/15/1029/041 98x 1 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Aripiprazole Sandoz 15 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}

SN: {numéro}

NN: {numéro}

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

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Aripiprazole Sandoz 15 mg comprimés
aripiprazole

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

Sandoz

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE CONTENANT LES PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Aripiprazole Sandoz 20 mg comprimés
aripiprazole

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 20 mg d'aripiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : lactose monohydraté.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

14 comprimés
28 comprimés
49 comprimés
56 comprimés
98 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/15/1029/043 14 comprimés
EU/1/15/1029/044 28 comprimés
EU/1/15/1029/045 49 comprimés
EU/1/15/1029/046 56 comprimés
EU/1/15/1029/047 98 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Aripiprazole Sandoz 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}

SN: {numéro}

NN: {numéro}

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

PLAQUETTES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Aripiprazole Sandoz 20 mg comprimés
aripiprazole

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

Sandoz

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

BOÎTE CONTENANT LE FLACON ET ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Aripiprazole Sandoz 30 mg comprimés
aripiprazole

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 30 mg d'aripiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : lactose monohydraté.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

100 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
À utiliser dans les 3 mois suivant la première ouverture.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/15/1029/061

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Boîte : Aripiprazole Sandoz 30 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

[Uniquement pour la boîte du flacon :]

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

[Uniquement pour la boîte du flacon :]

PC: {numéro}

SN: {numéro}

NN: {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE CONTENANT LA PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Aripiprazole Sandoz 30 mg comprimés
aripiprazole

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 30 mg d'aripiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : lactose monohydraté.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

10 comprimés
14 comprimés
16 comprimés
28 comprimés
30 comprimés
35 comprimés
56 comprimés
70 comprimés

14 x 1 comprimés
28 x 1 comprimés
49 x 1 comprimés
56 x 1 comprimés
98 x 1 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/15/1029/048 10 comprimés
EU/1/15/1029/049 14 comprimés
EU/1/15/1029/050 16 comprimés
EU/1/15/1029/051 28 comprimés
EU/1/15/1029/052 30 comprimés
EU/1/15/1029/053 35 comprimés
EU/1/15/1029/054 56 comprimés
EU/1/15/1029/055 70 comprimés
EU/1/15/1029/056 14x 1 comprimés
EU/1/15/1029/057 28x 1 comprimés
EU/1/15/1029/058 49x 1 comprimés
EU/1/15/1029/059 56x 1 comprimés
EU/1/15/1029/060 98x 1 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Aripiprazole Sandoz 30 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}

SN: {numéro}

NN: {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Aripiprazole Sandoz 30 mg comprimés
aripiprazole

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

Sandoz

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Aripiprazole Sandoz 5 mg comprimés
Aripiprazole Sandoz 10 mg comprimés
Aripiprazole Sandoz 15 mg comprimés
Aripiprazole Sandoz 20 mg comprimés
Aripiprazole Sandoz 30 mg comprimés

aripiprazole

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

- Garder cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- 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 ou votre pharmacien. 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 qu'Aripiprazole Sandoz et dans quel cas sont-ils utilisés
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Aripiprazole Sandoz
3. Comment prendre Aripiprazole Sandoz c
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Aripiprazole Sandoz
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Aripiprazole Sandoz et dans quel cas sont-ils utilisés

Aripiprazole Sandoz 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 Sandoz sont utilisés 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 Sandoz comprimés.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Aripiprazole Sandoz

Ne prenez jamais Aripiprazole Sandoz

- si vous êtes allergique 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 Sandoz.

Des idées et des comportements suicidaires ont été rapportés pendant le traitement par aripiprazole. Informez immédiatement votre médecin si vous avez des pensées suicidaires ou si vous voulez vous faire du mal.

Avant le traitement par Aripiprazole Sandoz, prévenez votre médecin si vous présentez l'un des troubles ou affections suivants :

- 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.
- crises d'épilepsie (convulsions), car votre médecin pourra mettre en place une surveillance plus étroite.
- mouvements musculaires involontaires, irréguliers, en particulier au niveau de la face.
- maladies cardiovasculaires (maladies du cœur et de la circulation sanguine), 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.
- antécédents de paris (jeux) 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 un patient âgé 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 entourage 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.

Informez votre médecin si vous ou votre famille/soignant remarquez que vous développez des envies ou besoins impérieux d'adopter un comportement qui vous est inhabituel et que vous ne pouvez pas résister à l'impulsion, au besoin ou à la tentation d'effectuer des activités qui pourraient être dangereuses pour vous-même ou pour les autres. C'est ce qu'on appelle les troubles du contrôle des impulsions, qui comprennent des comportements tels que dépendance au jeu, prise excessive de nourriture, dépenses excessives, pulsions et obsessions sexuelles anormalement accrues avec une augmentation des pensées et des sensations à caractère sexuel.

Votre médecin devra peut-être ajuster ou interrompre votre traitement.

L'aripiprazole peut causer de la somnolence, une chute de la tension artérielle en position debout, des étourdissements et des changements dans votre capacité à vous mouvoir et de votre équilibre, ce qui peut entraîner des chutes. Des précautions doivent être prises, en particulier si vous êtes un patient âgé ou débilité.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 13 ans. On ignore s'il est sûr et efficace chez ces patients.

Autres médicaments et Aripiprazole Sandoz

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris les médicaments délivrés sans ordonnance.

Médicaments réduisant la pression artérielle : Aripiprazole Sandoz 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 Sandoz avec certains autres médicaments peut nécessiter un changement de votre dose d'Aripiprazole Sandoz.

Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

- médicaments correcteurs du rythme cardiaque (tels que quinidine, amiodarone, flécaïnide)
- antidépresseurs ou médicaments à base de plantes utilisés pour traiter la dépression et l'anxiété (tels que fluoxétine, paroxétine, venlafaxine, millepertuis)
- médicaments antifongiques (tels que kétoconazole, itraconazole)
- certains médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH (tels qu'éfavirenz, névirapine, et des inhibiteurs de la protéase comme indinavir, ritonavir)
- anticonvulsivants utilisés pour traiter l'épilepsie (tels que carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital)
- certains antibiotiques utilisés pour traiter la tuberculose (rifabutine, rifampicine)

Ces médicaments peuvent augmenter le risque d'effets indésirables ou réduire l'effet d'Aripiprazole Sandoz ; en cas de survenue d'un symptôme inhabituel alors que vous prenez un de ces médicaments et recevez Aripiprazole Sandoz, vous devez consulter votre médecin.

Des médicaments qui augmentent le taux de sérotonine sont généralement utilisés pour le traitement d'affections incluant la dépression, les troubles anxieux généralisés, le trouble obsessionnel compulsif (TOC) et les phobies, ainsi que la migraine et la douleur :

- triptans, tramadol et tryptophane, utilisés dans des affections incluant la dépression, les troubles anxieux généralisés, le trouble obsessionnel compulsif (TOC) et les phobies, ainsi que dans la migraine et la douleur
- ISRS (comme la paroxétine et la fluoxétine), utilisés dans la dépression, les TOC, la panique et l'anxiété
- autres antidépresseurs (tels que la venlafaxine et le tryptophane), utilisés dans la dépression majeure
- antidépresseurs tricycliques (tels que la clomipramine et l'amitriptyline), utilisés dans la dépression
- millepertuis (*Hypericum perforatum*), utilisé en phytothérapie contre la dépression légère
- analgésiques (tels que le tramadol et la péthidine), utilisés pour soulager la douleur
- triptans (comme le sumatriptan et le zolmitriptan), utilisés dans le traitement de la migraine.

Ces médicaments peuvent augmenter le risque d'effets secondaires ; si vous ressentez un symptôme inhabituel alors que vous prenez l'un de ces médicaments en même temps qu'Aripiprazole Sandoz, consultez votre médecin.

Aripiprazole Sandoz avec des aliments, des boissons et de l'alcool

Ce médicament peut se prendre pendant ou en dehors des repas.

La consommation d'alcool doit être évitée.

Grossesse, allaitement et fertilité

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 Sandoz 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.

Si vous prenez Aripiprazole Sandoz, votre médecin vous dira si vous devez allaiter en tenant compte du bénéfice que vous retirerez du traitement et du bénéfice de l'allaitement pour votre enfant. Vous ne devez pas faire les deux (être traitée et allaiter). Demandez à votre médecin quelle est la meilleure façon de nourrir votre enfant si vous recevez ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Des étourdissements et des problèmes de vision peuvent survenir pendant le traitement par ce médicament (voir rubrique 4). Cela doit être pris en considération dans les cas où une vigilance totale est requise, par exemple lors de la conduite d'un véhicule ou lors de l'utilisation de machines.

Aripiprazole Sandoz contient du lactose

Si votre médecin vous a informé que vous êtes intolérant à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Aripiprazole Sandoz

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre 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'à 30 mg par jour maximum en une seule prise.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Pour permettre le démarrage du traitement à faible dose, vous pouvez utiliser une autre formulation (solution buvable - liquide) mieux adaptée que Aripiprazole Sandoz comprimés. 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 Sandoz est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Efforcez-vous de prendre Aripiprazole Sandoz 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.

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

Si vous avez pris plus d'Aripiprazole Sandoz que vous n'auriez dû

Si vous vous rendez compte que vous avez pris plus d'Aripiprazole Sandoz que ce que votre médecin vous a prescrit (ou si quelqu'un d'autre a pris de votre Aripiprazole Sandoz), 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.

Des patients ayant pris trop d'aripiprazole ont présenté les symptômes suivants :

- battements rapides du cœur, agitation/agressivité, troubles de l'élocution
- mouvements anormaux (en particulier du visage ou de la langue) et réduction du niveau de conscience.

Les autres symptômes peuvent inclure :

- confusion aiguë, convulsions (épilepsie), coma, association de fièvre, de respiration rapide et de transpiration,
- raideur musculaire et somnolence ou envie de dormir, respiration lente, étouffement, augmentation ou réduction de la pression artérielle, anomalies du rythme cardiaque.

En présence d'un des symptômes ci-dessus, contactez immédiatement votre médecin ou un hôpital.

Si vous oubliez de prendre votre Aripiprazole Sandoz

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 cessez de prendre Aripiprazole Sandoz

N'arrêtez pas le traitement simplement parce que vous vous sentez mieux. Il est important de continuer de prendre votre Aripiprazole Sandoz aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

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, incapacité à demeurer immobile/tranquille,
- mouvements brefs et saccadés involontaires, écriture incontrôlable, jambes sans repos,
- tremblement,
- 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 sanguins de prolactine,
- hyperglycémie,
- dépression,
- intérêt sexuel altéré ou hypersexualité,
- mouvements incontrôlable 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'ariprazol comprimés 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, de la face et de la gorge, démangeaisons, éruption cutanée),
- l'apparition ou l'aggravation d'un diabète, acidocétose (cétone dans le sang et les urines) ou coma,

- taux de sucre dans le sang élevé,
 - manque de sodium dans le sang,
 - perte d'appétit (anorexie),
- perte de poids,
- prise de poids,
 - tentatives de suicide et suicide,
 - • 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,
 - 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),
 - trouble de l'élocution,
 - fixation du globe oculaire dans une position
 - mort subite inexplicée,
 - 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,
 - 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 anormale qui peut conduire à des problèmes rénaux,
 - douleur musculaire,
 - rigidité
 - fuite urinaire involontaire,
 - difficulté à uriner,
 - syndrome de sevrage néonatal 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,
 - incapacité à résister à l'impulsion, au besoin ou à la tentation d'accomplir un acte qui pourrait être dangereux pour vous-même ou pour les autres, par exemple :

- impulsion forte à jouer (de l'argent) de façon excessive malgré les graves conséquences sur votre vie personnelle ou familiale,
- modification ou augmentation de l'intérêt porté au sexe et comportement préoccupant pour vous ou pour les autres, par exemple des pulsions sexuelles accrues,
- achats ou dépenses excessifs incontrôlables,
- manger de façon excessive (manger de grosses quantités de nourriture dans un laps de temps très court) ou compulsions alimentaires (manger plus que d'habitude et plus que nécessaire pour atteindre la satiété),
- une tendance à vagabonder.

Informez votre médecin si vous présentez l'un de ces comportements ; il discutera avec vous des moyens pour gérer ou réduire ces symptômes.

Chez des patients âgés 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 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 décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Aripiprazole Sandoz

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, le flacon et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

À utiliser dans un délai de 3 mois après première ouverture du flacon.

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 Sandoz

Aripiprazole Sandoz 5 mg comprimés

- La substance active est l'aripiprazole. Chaque comprimé contient 5 mg d'aripiprazole.
- Les autres composants sont le lactose monohydraté, l'amidon de maïs, la cellulose microcristalline, l'hydroxypropylcellulose, le stéarate de magnésium, l'indigotine (carmin d'indigo) (E132).

Aripiprazole Sandoz 10 mg comprimés

- La substance active est l'aripiprazole. Chaque comprimé contient 10 mg d'aripiprazole.
- Les autres composants sont le lactose monohydraté, l'amidon de maïs, la cellulose microcristalline, l'hydroxypropylcellulose, le stéarate de magnésium, l'oxyde ferrique rouge (E172).

Aripiprazole Sandoz 15 mg comprimés

- La substance active est l'aripiprazole. Chaque comprimé contient 15 mg d'aripiprazole.
- Les autres composants sont le lactose monohydraté, l'amidon de maïs, la cellulose microcristalline, l'hydroxypropylcellulose, le stéarate de magnésium, l'oxyde ferrique jaune.

Aripiprazole Sandoz 20 mg comprimés

- La substance active est l'aripiprazole. Chaque comprimé contient 20 mg d'aripiprazole.
- Les autres composants sont le lactose monohydraté, l'amidon de maïs, la cellulose microcristalline, l'hydroxypropylcellulose, le stéarate de magnésium.

Aripiprazole Sandoz 30 mg comprimés

- La substance active est l'aripiprazole. Chaque comprimé contient 30 mg d'aripiprazole.
- Les autres composants sont le lactose monohydraté, l'amidon de maïs, la cellulose microcristalline, l'hydroxypropylcellulose, le stéarate de magnésium, l'oxyde ferrique rouge (E172).

Qu'est-ce qu'Aripiprazole Sandoz et contenu de l'emballage extérieur

Aripiprazole Sandoz 5 mg comprimés

Les comprimés d'Aripiprazole Sandoz 5 mg sont des comprimés ronds, mouchetés, de couleur bleue, d'un diamètre d'environ 6,0 mm, portant l'inscription « SZ » gravée sur un côté et « 444 » sur l'autre côté.

Aripiprazole Sandoz 10 mg comprimés

Les comprimés d'Aripiprazole Sandoz 10 mg sont des comprimés ronds, mouchetés, de couleur rose, d'un diamètre d'environ 6,0 mm, portant l'inscription « SZ » gravée sur un côté et « 446 » sur l'autre côté.

Aripiprazole Sandoz 15 mg comprimés

Les comprimés d'Aripiprazole Sandoz 15 mg sont des comprimés ronds, mouchetés, de couleur jaune, d'un diamètre d'environ 7,0 mm, portant l'inscription « SZ » gravée sur un côté et « 447 » sur l'autre côté.

Aripiprazole Sandoz 20 mg comprimés

Les comprimés d'Aripiprazole Sandoz 20 mg sont des comprimés ronds, de couleur blanche, d'un diamètre d'environ 7,8 mm, portant l'inscription « SZ » gravée sur un côté et « 448 » sur l'autre côté.

Aripiprazole Sandoz 30 mg comprimés

Les comprimés d'Aripiprazole Sandoz 30 mg sont des comprimés ronds, mouchetés, de couleur rose, d'un diamètre d'environ 9,0 mm, portant l'inscription « SZ » gravée sur un côté et « 449 » sur l'autre côté.

Les présentations suivantes sont disponibles pour les comprimés de 5 mg, 10 mg, 15 mg et 30 mg :
Plaquettes en aluminium/aluminium conditionnées dans des boîtes de 10, 14, 16, 28, 30, 35, 56 ou 70 comprimés.

Plaquettes aluminium/aluminium en dose unitaire conditionnées dans des boîtes de 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1 ou 98 x 1 comprimés.

Flacon en PEHD contenant du gel de silice déshydratant et un tampon de polyester, conditionné dans des boîtes de 100 comprimés.

Les comprimés de 20 mg sont disponibles en plaquettes thermoformées aluminium/aluminium dans des boîtes de 14, 28, 49, 56 ou 98 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Autriche

Fabricant

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovénie

S.C. Sandoz, S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
Târgu Mureş 540472
Roumanie

Lek S.A.
ul. Domaniewska 50 C
02-672 Warszawa
Pologne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97
regaff.belgium@sandoz.com

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialas
Šeimyniškių 3A,
LT 09312 Vilnius
Tel: +370 5 26 36 037
Info.lithuania@sandoz.com

България

ТП Сандоз
Бизнес Парк София, Младост 4,
Сгр.7Б, ет.3
София 1766
Тел.: + 359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97
regaff.belgium@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
U Nákladového nádraží 10
CZ-130 00 Praha 3
Tel: +420 221 421 611
office.cz@sandoz.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark

Malta

Medical Logistics Ltd.
ADC Building, Triq L-Esportaturi
Mriehel, BKR 3000
Malta

Tlf: + 45 6395 1000
variations.nordic@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908 0
E-mail: service@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt105
EE-11312 Tallinn
Tel.: +372 665 2400
Info.ee@sandoz.com

Ελλάδα

Novartis (Hellas) S.A.C.I.
Εθνική Οδός Νο 1 (12ο km)
Μεταμόρφωση
GR-144 51 Αθήνα
Τηλ: +30210 2811712

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Osa Mayor
Avda. Osa Mayor, nº 4
28023 (Aravaca) Madrid
España
Tel: +34 900 456 856
registros.spain@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49 avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: + 33 1 4964 4800

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10000 Zagreb
Tel: + 385 1 2353111
e-mail: upit.croatia@sandoz.com

Ireland

Rowex Ltd.,
Bantry, Co. Cork,
Ireland.
Tel: + 353 27 50077
e-mail: reg@rowa-pharma.ie

Ísland

Sandoz A/S

Tel: +356 2277 8000
mgatt@medicallogisticsltd.com

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
variations.nordic@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50C
02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 209 70 00
biuro.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E
Taguspark
2740-255 Porto Salvo
Tel: +351 21 924 19 11

România

S.C. Sandoz Pharma Services S.R.L.
Calea Floreasca nr. 169A,
Cladirea A, etaj 1, sector 1,
Bucureşti

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika

Sandoz d.d. organizačná zložka

Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmörk
Tlf: + 45 6395 1000
variations.nordic@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A
Largo Umberto Boccioni 1
I - 21040 Origgio/VA
Tel: + 39 02 96541

Κύπρος

Panayiotis Hadjigeorgiou
31 Yildiz Street, 3042
CY-000 00 Town: Limassol
Τηλ: 00357 25372425
hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija

Sandoz d.d Pārstāvniecība Latvijā
K.Valdemāra iela 33-30
Rīga, LV1010
Tel: + 371 67892006

Galvaniho 15/C
SK-821 04 Bratislava
Tel: + 421 2 48 200 600
info@sandoz.sk

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Tlf: + 45 6395 1000
variations.nordic@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
variations.nordic@sandoz.com

United Kingdom

Sandoz Limited
Frimley Business Park
Camberley, GU16 7SR, UK
Tel: + 44 1276 698020
uk.regaffairs@sandoz.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES
DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant l'aripiprazole, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Chute : Bien que les données disponibles n'aient pas fourni de preuves suffisantes pour documenter une évidente relation de causalité entre l'aripiprazole et cet EI, 507 cas ont été identifiés, rapportant 518 événements de chute associés à Abilify. Les 518 événements incluaient 291 événements graves desquels 31 ont été fatals. 87 cas avaient des antécédents médicaux de facteurs de risque confondants tels que troubles de l'équilibre, perte de conscience, syncope, somnolence, trouble extrapyramidal, fracture du fémur, abus d'alcool, bloc de branche, ostéoporose, arthroplastie du genou, chirurgie de fusion spinale, accident de la circulation routière, chute, attaque ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral, traumatisme crânien et la démence à corps de Lewy et la thérapie concomitante avec rispéridone, quétiapine fumarate, clonazépam, Latuda, valium étaient un facteur confondant dans 172 cas.

De plus, il existe aussi des preuves fondées sur la littérature scientifique indiquant que l'utilisation d'antipsychotiques (même les antipsychotiques de deuxième génération comme l'aripiprazole) est associée à une augmentation du risque de chutes et de fractures, en particulier chez les personnes âgées. En outre, nous savons que l'utilisation de l'aripiprazole est associée à d'autres EI qui peuvent prédisposer aux chutes, comme la somnolence, la sédation, des étourdissements ou une hypotension. L'information produit aux États-Unis mentionne déjà un avertissement de classe pour les antipsychotiques depuis 2017. D'autres antipsychotiques atypiques portent déjà une mise en garde dans les RCP de l'UE.

Dans ce contexte, et compte tenu de la gravité des conséquences des chutes, en particulier chez les personnes âgées, le PRAC estime qu'une mise à jour de l'information produit avec l'inclusion d'une mise en garde en rubrique 4.4 du RCP est recommandée.

Crise oculogyre : L'activité de pharmacovigilance fait état de 20 notifications de crise oculogyre pendant l'intervalle (11 graves) et de 244 notifications cumulativement (92 graves). Le PSUR pour le leader de la marque, Abilify et Abilify Maintena, recueille des données des formulations à libération immédiate et pour la suspension injectable à libération prolongée. Dans ce PSUR, il y a 15 notifications spontanées de crise oculogyre (8 graves) dans l'intervalle et 223 cumulatives (78 graves) pour les formulations orales, comparativement aux 5 notifications spontanées de crise oculogyre (3 graves) dans l'intervalle et de 21 cumulatives (14 graves) pour la suspension pour injection à libération prolongée. En outre, selon la base de données EudraVigilance, au moins un cas est retrouvé avec réapparition des symptômes à la reprise du traitement, ce qui indique une probable association causale entre utilisation d'aripiprazole et crise oculogyre. Il y a 154 autres notifications spontanées cumulatives de trouble des mouvements oculaires, dont 22 graves. Le RCP d'Abilify Maintena pour suspension injectable à libération prolongée indique la crise oculogyre en rubrique 4.8 et la notice indique la fixation des globes oculaires dans une position comme événement indésirable peu fréquent. Pour tous les autres produits à base d'aripiprazole, la crise oculogyre n'est pas indiquée. Toutes les autres formulations indiquent uniquement en rubrique 4.8 que la dystonie est un effet de classe de ce médicament. Un certain nombre de symptômes de dystonie sont ensuite énoncés, y compris les spasmes des muscles du cou, progressant parfois vers la contraction de la gorge, une difficulté à avaler, une difficulté à respirer, et/ou une protrusion de la langue. Dans cette rubrique, il n'y a aucune mention de troubles du mouvement des yeux. La notice pour ces produits porte des mises en garde similaires concernant les spasmes musculaires, la difficulté à avaler et la difficulté à respirer, mais encore sans aucune mention de troubles du mouvement des yeux. Étant donné que la dystonie est un événement indésirable bien connu de ce médicament et le grand nombre de cas rapportés, il semble probable que l'aripiprazole puisse causer des crises oculogyres. Il est probable que les professionnels de la santé soient en mesure de diagnostiquer une crise oculogyre comme dystonie et par conséquent d'attribuer ce symptôme à l'aripiprazole, mais il est peu probable que les patients soient en mesure de relier les mouvements oculaires à l'un des événements indésirables énumérés dans la notice. Sur la base des données disponibles, cette affection doit figurer dans toutes les formulations sur les produits contenant de l'aripiprazole.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'aripiprazole, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'aripiprazole demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.