

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Abilify Maintena 300 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée
Abilify Maintena 400 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée
Abilify Maintena 300 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie
Abilify Maintena 400 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Abilify Maintena 300 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Chaque flacon contient 300 mg d'aripiprazole.

Abilify Maintena 400 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Chaque flacon contient 400 mg d'aripiprazole.

Abilify Maintena 300 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 300 mg d'aripiprazole.

Abilify Maintena 400 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 400 mg d'aripiprazole.

Après reconstitution, chaque millilitre (ml) de suspension contient 200 mg d'aripiprazole.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Poudre : blanc à blanc cassé

Solvant : solution transparente

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Abilify Maintena est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole oral.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez les patients n'ayant jamais pris d'aripiprazole, la tolérance de l'aripiprazole oral doit être établie avant l'instauration du traitement par Abilify Maintena.

La posologie initiale et d'entretien recommandée d'Abilify Maintena est de 400 mg.

La titration de la posologie de ce médicament n'est pas nécessaire. Il doit être administré une fois par mois en une seule injection (avec un délai minimal de 26 jours entre deux injections).

Après la première injection, le traitement par 10 mg à 20 mg d'aripiprazole oral par jour doit être poursuivi pendant 14 jours consécutifs de façon à maintenir une concentration thérapeutique d'aripiprazole pendant l'instauration du traitement.

Si des effets indésirables surviennent à la dose de 400 mg, une réduction de la dose à 300 mg une fois par mois doit être envisagée.

Oubli de doses

Oubli de doses	
En cas d'oubli de la 2^e ou de la 3^e dose et lorsque le délai écoulé depuis la dernière injection est :	Mesure
> 4 semaines et < 5 semaines	Administrer l'injection dès que possible, puis reprendre le schéma d'une injection mensuelle.
> 5 semaines	Le traitement concomitant par aripiprazole oral doit être repris pendant 14 jours à partir de la date de l'injection suivante.
En cas d'oubli de la 4^e dose ou de doses ultérieures (c.-à-d. après atteinte de l'état d'équilibre) et lorsque le délai écoulé depuis la dernière injection est :	Mesure
> 4 semaines et < 6 semaines	Administrer l'injection dès que possible, puis reprendre le schéma d'une injection mensuelle.
> 6 semaines	Le traitement concomitant par aripiprazole oral doit être repris pendant 14 jours à partir de la date de l'injection suivante ; reprendre ensuite le schéma d'une injection mensuelle.

Populations particulières

Patients âgés

La sécurité et l'efficacité d'Abilify Maintena dans le traitement de la schizophrénie chez les patients âgés de 65 ans ou plus n'ont pas été établies (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est requise pour les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est requise pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, les données disponibles sont insuffisantes pour établir des recommandations. Chez ces patients, le dosage doit être établi avec prudence. La forme orale est à préférer (voir rubrique 5.2).

Métaboliseurs lents connus du CYP2D6

Chez les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2D6, la posologie initiale et d'entretien doit être de 300 mg. En cas d'utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, la posologie doit être réduite à 200 mg (voir rubrique 4.5).

Adaptations posologiques liées aux interactions avec les inhibiteurs du CYP2D6 et/ou du CYP3A4 et/ou les inducteurs du CYP3A4

Une adaptation posologique est nécessaire chez les patients prenant de façon concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou du CYP2D6 pendant plus de 14 jours. Lorsque l'inhibiteur du

CYP3A4 ou du CYP2D6 est arrêté, il peut être nécessaire d'augmenter la dose jusqu'à la dose antérieure (voir rubrique 4.5). En cas de réaction indésirable en dépit des ajustements posologiques d'Abilify Maintena, la nécessité d'utiliser un inhibiteur du CYP3A4 ou du CYP2D6 de façon concomitante doit être réévaluée.

L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 et d'Abilify Maintena pendant plus de 14 jours doit être évitée ; en effet, dans ce cas, la concentration sanguine d'aripiprazole diminue et peut être inférieure à la concentration efficace (voir rubrique 4.5).

Adaptation posologique d'Abilify Maintena chez les patients prenant des inhibiteurs puissants du CYP2D6, des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et/ou des inducteurs du CYP3A4 pendant plus de 14 jours

	Dose ajustée
Patients prenant 400 mg d'Abilify Maintena	
Inhibiteurs puissants du CYP2D6 ou inhibiteurs puissants du CYP3A4	300 mg
Inhibiteurs puissants du CYP2D6 et inhibiteurs puissants du CYP3A4	200 mg*
Inducteurs du CYP3A4	Utilisation d'aripiprazole à éviter
Patients prenant 300 mg d'Abilify Maintena	
Inhibiteurs puissants du CYP2D6 ou inhibiteurs puissants du CYP3A4	200 mg*
Inhibiteurs puissants du CYP2D6 et inhibiteurs puissants du CYP3A4	160 mg*
Inducteurs du CYP3A4	Utilisation d'aripiprazole à éviter

* 200 mg et 160 mg sont obtenus en ajustant le volume d'injection uniquement en utilisant Abilify Maintena poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Abilify Maintena chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Abilify Maintena doit uniquement être utilisé en injection intramusculaire et ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Il doit être administré uniquement par un professionnel de santé.

La suspension doit être injectée lentement en une seule injection (les doses ne doivent pas être divisées) dans le muscle fessier ou deltoïde. La prudence est recommandée afin d'éviter toute injection accidentelle dans un vaisseau sanguin.

Les instructions complètes d'utilisation et de manipulation d'Abilify Maintena sont fournies dans la notice d'emballage (informations destinées aux professionnels de santé).

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

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.

Utilisation chez les patients dans un état d'agitation aiguë ou dans un état psychotique grave

Abilify Maintena ne doit pas être utilisé dans la prise en charge des états psychotiques graves ou d'agitation aiguë lorsqu'un contrôle immédiat des symptômes est recherché.

Idées suicidaires

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

Troubles cardiovasculaires

L'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire connue (antécédent d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque ou troubles de la conduction), d'une maladie vasculaire cérébrale, de tout état pouvant favoriser une hypotension (déshydratation, hypovolémie et traitement par des médicaments antihypertenseurs) ou une hypertension artérielle, notamment accélérée ou maligne. Des cas d'évènements thromboemboliques vasculaires (ETEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Comme les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque d'ETEV acquis, tous les facteurs de risque possibles d'ETEV doivent être identifiés avant et pendant le traitement par l'aripiprazole et des mesures préventives doivent être prises (voir rubrique 4.8).

Allongement de l'intervalle QT

Dans les études cliniques avec l'aripiprazole oral, 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 présentant 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, des cas peu fréquents de survenue de dyskinésies ont été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole. En cas d'apparition de signes et de symptômes de dyskinésie tardive chez un patient traité par l'aripiprazole, la réduction de la dose, voire l'arrêt du traitement, doit être envisagée (voir rubrique 4.8). Ces symptômes peuvent s'aggraver provisoirement ou même survenir après l'arrêt du traitement.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Le SMN est un syndrome potentiellement mortel associé aux traitements antipsychotiques. Dans les études cliniques, de rares cas de SMN ont été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole. Les signes cliniques du SMN sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'altération des facultés mentales et des signes d'instabilité neurovégétative (instabilité du pouls ou de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et troubles du rythme cardiaque). Peuvent s'ajouter des signes comme une augmentation des taux sériques de créatine phosphokinase (CPK), une myoglobinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Cependant, des cas d'élévation des créatines phosphokinases et de rhabdomyolyse n'étant pas nécessairement liées au SMN ont également été rapportés. Lorsqu'un patient présente des signes et symptômes évoquant un SMN, ou une hyperthermie inexplicée non accompagnée d'autres signes de SMN, tous les antipsychotiques, y compris l'aripiprazole, doivent être arrêtés (voir rubrique 4.8).

Convulsions

Dans les études cliniques, des cas peu fréquents de convulsions ont été rapportés au cours du

traitement par l'aripiprazole. Par conséquent, l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou présentant une affection associée à des convulsions (voir rubrique 4.8).

Patients âgés présentant un état psychotique associé à une démence

Augmentation de la mortalité

Dans trois essais contrôlés avec aripiprazole oral *versus* placebo chez des patients âgés présentant une psychose associée à la maladie d'Alzheimer (n = 938 ; âge moyen : 82,4 ans ; intervalle : 56-99 ans) le risque de décès a été plus élevé chez les patients traités par l'aripiprazole que chez ceux recevant le placebo. Le taux de mortalité dans le groupe des patients traités par aripiprazole était de 3,5 %, contre 1,7 % dans le groupe placebo. Bien que les causes de décès aient été variées, la plupart de ces décès semblaient 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 les mêmes études sur l'aripiprazole oral, des effets indésirables vasculaires cérébraux (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 l'ensemble, des effets indésirables vasculaires cérébraux ont été rapportés dans ces essais pour 1,3 % des patients traités par aripiprazole oral et pour 0,6 % des patients traités par placebo. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Néanmoins, dans un des essais, une étude à dose fixe, une relation dose-dépendante significative a été observée entre la survenue des effets indésirables vasculaires cérébraux et le traitement 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 avec l'aripiprazole. L'obésité et les antécédents familiaux de diabète sont des facteurs de risque pouvant favoriser les complications sévères. Les signes et symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et asthénie) doivent être recherchés chez les patients traités avec l'aripiprazole. Une surveillance régulière est recommandée afin de détecter toute anomalie de la glycémie chez les patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque pouvant favoriser le développement d'un diabète (voir rubrique 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

Une prise de poids pouvant conduire à des complications graves est souvent observée chez les patients schizophrènes en raison de l'utilisation d'antipsychotiques connus pour entraîner une prise de poids, des comorbidités et une mauvaise hygiène de vie. Une prise de poids a été rapportée chez les patients traités par l'aripiprazole après sa commercialisation. Lorsqu'une prise de poids a été observée, il s'agissait généralement de patients qui présentaient des facteurs de risque significatifs tels qu'un antécédent de diabète, un trouble thyroïdien ou un adénome hypophysaire. Dans les études cliniques, l'aripiprazole n'a pas entraîné de prise de poids cliniquement significative (voir rubrique 4.8).

Dysphagie

Des troubles du transit œsophagien et des inhalations du contenu gastrique ont été associés à l'utilisation d'aripiprazole. L'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients à risque de

pneumopathie d'inhalation.

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. Une réduction de la dose, voire l'arrêt du médicament, doit être pris en considération si un patient développe de telles impulsions (voir rubrique 4.8).

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).

Sodium

Abilify Maintena contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Abilify Maintena. Les données ci-dessous sont issues d'études sur l'aripiprazole oral.

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

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

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

Effets potentiels d'autres médicaments sur l'aripiprazole

Quinidine et autres inhibiteurs puissants 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 %. D'autres inhibiteurs puissants du CYP2D6, tels que la fluoxétine et la paroxétine, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose s'appliquent (voir rubrique 4.2).

Kétoconazole et autres inhibiteurs puissants 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 par voie orale 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 (voir rubrique 4.2). L'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 et d'aripiprazole ne doit être envisagée que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus. 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 par l'inhibiteur du CYP2D6 ou du 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 de l'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 de 73 %, comparativement à l'aripiprazole oral (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 de 71 % après l'administration concomitante d'aripiprazole et de carbamazépine, comparativement à l'aripiprazole oral administré seul. Des effets similaires peuvent être attendus de l'administration concomitante d'Abilify Maintena et d'autres inducteurs du CYP3A4 (tels que rifampicine, rifabutine, phénytoïne, phénobarbital, primidone, éfavirenz, névirapine et millepertuis). L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 et d'Abilify Maintena doit donc être évitée car elle entraînerait une diminution de la concentration sanguine d'aripiprazole, qui pourrait alors être inférieure à la concentration efficace.

Syndrome sérotoninergique

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés chez les patients traités par aripiprazole ; des signes et symptômes potentiels de ce syndrome peuvent survenir, notamment en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments sérotoninergiques tels que les ISRS/IRSN ou de médicaments connus pour augmenter les concentrations d'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 aripiprazole. En raison de l'insuffisance des données de sécurité chez l'homme et des interrogations suscitées par les études de reproduction chez l'animal, ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si le bénéfice attendu justifie clairement le risque potentiel pour le fœtus.

Les prescripteurs doivent être conscients de la longue durée d'action d'Abilify Maintena.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont l'aripiprazole) pendant le troisième trimestre de la grossesse présentent un risque d'effets indésirables, incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, susceptibles de varier en termes de sévérité et de durée après l'accouchement. Les effets suivants ont été rapportés : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être surveillés étroitement (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 (EI) les plus fréquemment observés, rapportés chez au moins 5 % des patients dans deux essais et en double aveugle avec Abilify Maintena, sont la prise de poids (9,0 %), l'akathisie (7,9 %), l'insomnie (5,8 %) et la douleur au point d'injection (5,1 %).

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

L'incidence des 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		Neutropénie Anémie Thrombopénie Neutrophiles diminués Globules blancs diminués	Leucopénie
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité	Réaction allergique (par exemple réaction anaphylactique, œdème de Quincke comprenant gonflement de la langue, œdème de la langue, œdème de la face, prurit ou urticaire)
Affections endocriniennes		Prolactinémie diminuée Hyperprolactinémie	Coma diabétique hyperosmolaire Acidocétose diabétique

	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Prise de poids Diabète Perte de poids	Hyperglycémie Hypercholestérolémie Hyperinsulinémie Hyperlipidémie Hypertriglycéridémie Trouble de l'appétit	Anorexie Hyponatrémie
Affections psychiatriques	Agitation Anxiété Impatiences Insomnie	Idées suicidaires Trouble psychotique Hallucination Idée délirante Hypersexualité Réaction de panique Dépression Labilité affective Apathie Dysphorie Trouble du sommeil Bruxisme Diminution de la libido Altération de l'humeur	Suicide Tentative de suicide Jeu pathologique Troubles du contrôle des impulsions Hyperphagie boulimique Achats compulsifs Automatisme ambulatoire Nervosité Agressivité
Affections du système nerveux	Trouble extrapyramidal Akathisie Tremblement Dyskinésie Sédation Somnolence Sensation vertigineuse Céphalée	Dystonie Dyskinésie tardive Parkinsonisme Perturbation des mouvements Hyperactivité psychomotrice Syndrome des jambes sans repos Rigidité pallidale Hypertonie Bradykinésie Hypersalivation Dysgueusie Parosmie	Syndrome malin des neuroleptiques État de grand mal épileptique Syndrome sérotoninergique Trouble du langage
Affections oculaires		Crise oculogyre Vision trouble Douleur oculaire Diplopie	
Affections cardiaques		Extrasystoles ventriculaires Bradycardie Tachycardie Onde T d'amplitude diminuée à l'électrocardiogramme Électrocardiogramme anormal Onde T inversée à l'électrocardiogramme	Mort subite inexplicée Arrêt cardiaque Torsades de pointes Arythmies ventriculaires QT allongé
Affections vasculaires		Hypertension Hypotension orthostatique Pression artérielle augmentée	Syncope Thromboembolie veineuse (y compris embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde)
Affections respiratoires,		Toux Hoquet	Spasme oropharyngé Laryngospasme

	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
thoraciques et médiastinales			Pneumonie de déglutition
Affections gastro-intestinales	Bouche sèche	Reflux gastro-œsophagien Dyspepsie Vomissement Diarrhée Nausées Douleur abdominale haute Gêne abdominale Constipation Selles fréquentes Ptyalisme	Pancréatite Dysphagie
Affections hépatobiliaires		Anomalie du bilan hépatique Enzymes hépatiques augmentées Alanine aminotransférase augmentée Gamma-glutamyl transférase augmentée Bilirubinémie augmentée Aspartate aminotransférase augmentée	Défaillance hépatique Ictère Hépatite Phosphatase alcaline augmentée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Alopécie Acné Rosacée Eczéma Induration de la peau	Rash Réaction de photosensibilité Hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Raideur musculo-squelettique	Rigidité musculaire Contractures musculaires Contractions fasciculaires Tension musculaire Myalgie Extrémités douloureuses Arthralgie Dorsalgie Amplitude articulaire diminuée Rigidité de la nuque Trismus	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires		Néphrolithiase Glycosurie	Rétention urinaire Incontinence urinaire
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales			Syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir rubrique 4.6)
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysérection	Galactorrhée Gynécomastie Hypersensibilité mammaire Sécheresse vulvo-vaginale	Priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au point d'injection Induration au point d'injection	Fièvre Asthénie Troubles de la marche Gêne thoracique	Trouble de la thermorégulation (par exemple hypothermie, fièvre)

	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
	Fatigue	Réaction au site de l'injection Érythème au point d'injection Gonflement au point d'injection Gêne au niveau du site d'injection Prurit au point d'injection Soif Indolence	Douleur thoracique Œdème périphérique
Investigations	Créatine phosphokinase sanguine augmentée	Glycémie augmentée Glycémie diminuée Hémoglobine glycosylée augmentée Circonférence de taille augmentée Cholestérolémie diminuée Triglycéridémie diminuée	Fluctuation du glucose sanguin

Description d'effets indésirables sélectionnés

Réactions au site d'injection

Pendant les phases contrôlées, en double aveugle, de deux essais, des réactions au site d'injection ont été observées ; elles étaient généralement d'intensité légère à modérée et ont disparu avec le temps. La douleur au site d'injection (incidence 5,1 %) est survenue dans un délai médian de 2 jours après l'injection et persiste pendant une durée médiane de 4 jours.

Dans une étude menée en ouvert, comparant la biodisponibilité d'Abilify Maintena administré dans le muscle deltoïde ou fessier, les réactions liées au site d'injection étaient légèrement plus fréquentes dans le muscle deltoïde. La majorité étaient légères et se sont améliorées lors des injections ultérieures. Comparée à celle observée dans des études où Abilify Maintena était injecté dans le muscle fessier, la survenue répétée de douleurs au site d'injection était plus fréquente dans le muscle deltoïde.

Leucopénie

Des cas de neutropénie ont été rapportés au cours du développement clinique d'Abilify Maintena ; ils apparaissaient généralement vers le 16^e jour après la première injection et persistaient pendant une durée médiane de 18 jours.

Symptômes extrapyramidaux

Dans les essais réalisés chez des patients présentant une schizophrénie stable, Abilify Maintena a été associé à une fréquence de symptômes extrapyramidaux supérieure (18,4 %) à celle observée avec l'aripiprazole oral (11,7 %). L'akathisie était le symptôme le plus fréquemment observé (8,2 %) ; elle apparaissait généralement vers le 10^e jour après la première injection et persistait pendant une durée médiane de 56 jours. Les patients atteints d'akathisie ont généralement reçu un traitement à base d'un anticholinergique, notamment le mésylate de benzatropine et le trihexyphénidyle. Des médicaments tels que le propranolol et les benzodiazépines (clonazépam et diazépam) ont également été administrés pour contrôler l'akathisie, mais à une fréquence moindre. En termes de fréquence, le parkinsonisme arrivait en seconde position (respectivement 6,9 % pour Abilify Maintena, 4,15 % pour les comprimés d'aripiprazole [10 à 30 mg] et 3,0 % pour le placebo).

Dystonie

Effet de classe : des symptômes de dystonie, contractions anormales prolongées d'un groupe musculaire, peuvent survenir pendant les premiers jours de traitement chez les patients qui y sont prédisposés. Les symptômes dystoniques incluent un spasme des muscles du cou qui peut progresser vers une oppression de la gorge, des difficultés de déglutition, des difficultés respiratoires et/ou une protrusion de la langue. Bien que ces symptômes puissent survenir à faibles doses, ils apparaissent plus fréquemment et avec une plus grande sévérité avec les antipsychotiques de première génération, puissants et fortement dosés. Un risque élevé de dystonie aiguë est observé chez les hommes et les patients jeunes.

Poids

Pendant la phase en double aveugle contrôlée *versus* produit actif (aripiprazole comprimé 10 à 30 mg) de l'essai à long terme de 38 semaines, l'incidence d'une prise de poids $\geq 7\%$ entre l'inclusion et la dernière visite a été de 9,5 % pour Abilify Maintena et de 11,7 % pour les comprimés d'aripiprazole oral (10 à 30 mg). L'incidence d'une perte de poids $\geq 7\%$ entre l'inclusion et la dernière visite a été de 10,2 % pour Abilify Maintena et de 4,5 % pour les comprimés d'aripiprazole oral (10 à 30 mg).

Pendant la phase en double aveugle contrôlée *versus* placebo de l'essai à long terme de 52 semaines, l'incidence d'une prise de poids $\geq 7\%$ entre l'inclusion et la dernière visite a été de 6,4 % pour Abilify Maintena et de 5,2 % pour le placebo.

L'incidence d'une perte de poids $\geq 7\%$ entre l'inclusion et la dernière visite a été de 6,4 % pour Abilify Maintena et de 6,7 % pour le placebo. Pendant le traitement en double aveugle, la variation du poids corporel entre l'inclusion et la dernière visite a été de -0,2 kg pour Abilify Maintena et de -0,4 kg pour le placebo ($p = 0,812$).

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 à l'inclusion après traitement avec l'aripiprazole (rubrique 5.1).

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

Aucun cas de surdosage associé à des effets indésirables n'a été rapporté dans les études cliniques sur Abilify Maintena. Ce médicament doit être administré avec prudence afin d'éviter toute injection accidentelle dans un vaisseau sanguin. Une surveillance étroite du patient est nécessaire après tout surdosage accidentel confirmé ou suspecté/administration intraveineuse involontaire ; en cas d'apparition de signes ou de symptômes potentiellement graves, une surveillance incluant une surveillance électrocardiographique continue est requise. Le suivi médical et la surveillance doivent se poursuivre jusqu'à la guérison du patient.

Une simulation de libération massive du principe actif a montré que la concentration médiane estimée d'aripiprazole atteint un pic de 4 500 ng/ml, soit environ 9 fois la limite supérieure de la fourchette thérapeutique. En cas de libération massive du principe actif, les concentrations d'aripiprazole devraient descendre rapidement pour atteindre la limite supérieure de la fenêtre thérapeutique en 3 jours environ. Au 7^e jour, les concentrations médianes d'aripiprazole continuent de baisser jusqu'à atteindre les concentrations obtenues après une administration intramusculaire d'une dose à libération prolongée sans libération massive du principe actif. Bien qu'un surdosage soit moins susceptible de

survenir avec les médicaments administrés par voie parentérale qu'avec ceux administrés par voie orale, les données de référence relatives au surdosage d'aripiprazole oral sont présentées ci-dessous.

Signes et symptômes

Dans les études cliniques et après la commercialisation, des surdosages aigus, accidentels ou intentionnels, d'aripiprazole seul à des doses allant jusqu'à 1 260 mg (41 fois la dose maximale quotidienne d'aripiprazole recommandée) ont été rapportés chez des patients adultes, sans issue fatale. Les signes et symptômes potentiellement importants observés incluaient une léthargie, une augmentation de la pression artérielle, une somnolence, une tachycardie, des nausées et vomissements et des diarrhées. Par ailleurs, des cas de surdosage accidentel d'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 incluaient 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 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 comprendre un enregistrement de l'électrocardiogramme en continu pour déceler d'éventuelles arythmies. Après tout surdosage confirmé ou suspecté avec l'aripiprazole, une supervision et une surveillance médicales étroites doivent être poursuivies jusqu'à guérison du patient.

Hémodialyse

Bien qu'il n'existe pas d'information sur 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 pourrait être due à l'association de son activité agoniste partielle sur les récepteurs dopaminergiques D₂ et sérotoninergiques 5-HT_{1a} et de son activité antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2a}. L'aripiprazole a montré des propriétés antagonistes dans des modèles animaux d'hyperactivité dopaminergique et des propriétés agonistes dans des modèles d'hypoactivité dopaminergique. L'aripiprazole fait preuve d'une grande affinité *in vitro* pour les récepteurs dopaminergiques D₂ et D₃ et sérotoninergiques 5-HT_{1a} et 5-HT_{2a}, et d'une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D₄, sérotoninergiques 5-HT_{2c} et 5-HT₇, α 1-adrénergiques et histaminiques H₁. L'aripiprazole a également montré une affinité modérée pour le site de recapture de la sérotonine, mais n'a pas montré d'affinité notable pour les récepteurs muscariniques cholinergiques. Une interaction avec des récepteurs autres que les sous-types dopaminergiques et sérotoninergiques pourrait expliquer certains autres effets cliniques de l'aripiprazole.

Des doses orales d'aripiprazole allant de 0,5 à 30 mg, administrées en une prise quotidienne à des volontaires sains pendant deux semaines, ont entraîné une réduction dose-dépendante de la liaison du ¹¹C-raclopride (un ligand du récepteur D₂/D₃), détectée par tomographie par émission de positons, au niveau du noyau caudé et du putamen.

Efficacité et sécurité cliniques

Traitement d'entretien de la schizophrénie chez l'adulte

L'efficacité d'Abilify Maintena dans le traitement d'entretien de la schizophrénie a été établie dans deux essais randomisés à long terme et en double aveugle.

L'essai pivot était un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé *versus* produit actif, d'une durée de 38 semaines, conçu pour comparer l'efficacité, la sécurité et la tolérance de ce médicament administré en injections mensuelles à celle de l'aripiprazole oral administré en dose unique de 10 à 30 mg par jour, dans le traitement d'entretien des patients adultes atteints de schizophrénie. Cet essai comportait une phase de sélection et 3 phases de traitement : phase de conversion, phase de stabilisation orale et phase en double aveugle contrôlée *versus* produit actif.

662 patients éligibles à la phase en double aveugle *versus* produit actif ont été randomisés dans un rapport 2 : 2 : 1 au traitement en double-aveugle dans l'un des 3 groupes de traitement : 1) Abilify Maintena, 2) aripiprazole oral en dose de stabilisation de 10-30 mg, ou 3) aripiprazole injectable à libération prolongée à la dose de 50 mg/25 mg. Le bras aripiprazole 50 mg/25 mg injectable à libération prolongée a été inclus comme à faible dose d'aripiprazole afin de tester la sensibilité de l'analyse de non-infériorité.

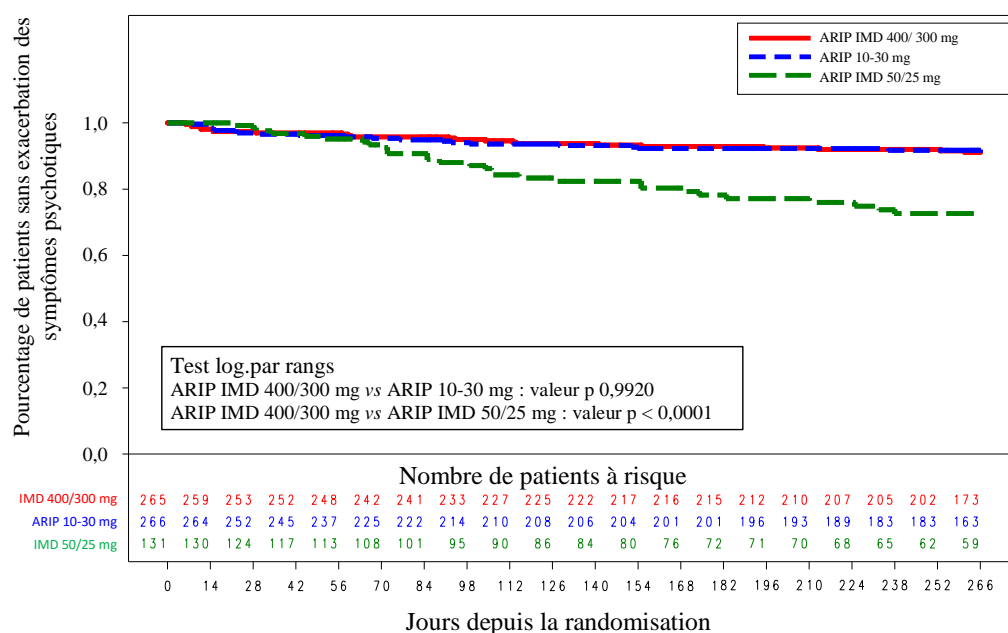
Dans les résultats de l'analyse du critère d'évaluation primaire d'efficacité, le pourcentage estimé de patients présentant une récurrence avant la fin de la semaine 26 de la phase en double aveugle contrôlée *versus* produit actif, a démontré la non-infériorité d'Abilify Maintena 400 mg/300 mg par rapport aux comprimés d'aripiprazole oral (10 à 30 mg). Le taux de récurrences estimé à la fin de la semaine 26 était de 7,12 % pour Abilify Maintena et de 7,76 % pour aripiprazole oral (10 à 30 mg/jour), soit une différence de -0,64 %.

L'intervalle de confiance (IC) à 95 % (-5,26 ; 3,99) de la différence du pourcentage estimé de patients présentant des exacerbations des symptômes psychotiques à la fin de la semaine 26 excluait la marge de non-infériorité prédéfinie, à savoir 11,5 %. En conséquence, Abilify Maintena a démontré une non-infériorité en termes d'efficacité *versus* la forme comprimé (10 à 30 mg).

Le pourcentage estimé de patients présentant une récurrence avant la fin de la semaine 26 pour Abilify Maintena était de 7,12 %, et donc significativement inférieur par rapport à l'aripiprazole injectable à libération prolongée 50 mg/25 mg (21,80 % ; $p = 0,0006$). La supériorité d'Abilify Maintena par rapport à l'aripiprazole injectable à libération prolongée 50 mg/25 mg a donc été établie et la validité de la méthodologie de l'essai a été confirmée.

La figure 1 présente les courbes de Kaplan-Meier du délai entre la randomisation et la récurrence pendant la phase de traitement en double aveugle contrôlée *versus* produit actif de 38 semaines pour les groupes Abilify Maintena, aripiprazole oral 10-30 mg et aripiprazole injectable à libération prolongée 50 mg/25 mg.

Figure 1 Courbes de Kaplan-Meier pour le délai d'exacerbation des symptômes psychotiques



REMARQUE : ARIP IMD 400/300 mg = Abilify Maintena ; ARIP 10-30 mg = aripiprazole oral ; ARIP IMD 50/25 mg = injectable à libération prolongée

En outre, la non-infériorité d'Abilify Maintena par rapport à l'aripiprazole oral 10-30 mg est étayée par les résultats de l'analyse du score PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia).

Tableau 1 Score PANSS total – Variations entre l'état initial et la semaine 38-LOCF : échantillon d'efficacité randomisé^{a, b}

Score PANSS total – Variations entre l'état initial et la semaine 38-LOCF : échantillon d'efficacité randomisé ^{a, b}			
	Abilify Maintena 400 mg/300 mg (n = 263)	Aripiprazole oral 10-30 mg/jour (n = 266)	Aripiprazole injectable à libération prolongée 50 mg/25 mg (n = 131)
Moyenne initiale (ET)	57,9 (12,94)	56,6 (12,65)	56,1 (12,59)
Variation moyenne (ET)	-1,8 (10,49)	0,7 (11,60)	3,2 (14,45)
Valeur p	NA	0,0272	0,0002

a : Une variation négative du score indique une amélioration.

b : Seuls les patients pour lesquels la valeur initiale et au moins une valeur postérieure étaient disponibles ont été inclus. Les valeurs p ont été dérivées de la comparaison de la variation par rapport à la valeur initiale dans une analyse d'un modèle de covariance utilisant le traitement comme terme et la valeur initiale comme covariable.

Le deuxième essai était un essai de retrait randomisé, en double aveugle, d'une durée de 52 semaines, conduit chez des patients américains adultes schizophrènes. Cet essai comportait une phase de sélection et quatre phases de traitement : conversion, stabilisation orale, stabilisation sous Abilify Maintena et en double aveugle Abilify Maintena *versus* placebo. Les patients répondant aux critères de stabilisation orale pendant la phase de stabilisation orale ont été répartis pour recevoir Abilify Maintena en simple aveugle et ont commencé une phase de stabilisation sous Abilify Maintena d'une durée minimale de 12 semaines et d'une durée maximale de 36 semaines. Les patients éligibles à la phase en double aveugle contrôlée *versus* placebo ont été répartis de façon aléatoire dans un rapport 2/1 pour recevoir respectivement en double aveugle un traitement par Abilify Maintena ou un placebo.

L'analyse finale de l'efficacité incluait 403 patients randomisés ; 80 patients présentaient une exacerbation des symptômes psychotiques/événements de rechute. Dans le groupe placebo, 39,6 % des

patients avaient progressé vers une rechute, alors que dans le groupe Abilify Maintena une rechute était observée chez 10 % des patients ; les patients du groupe placebo avaient donc un risque 5,03 fois supérieur de présenter une rechute.

Prolactine

Dans la phase en double aveugle contrôlée *versus* produit actif de 38 semaines, entre l'inclusion et la dernière visite une réduction moyenne du taux de prolactine de $-0,33$ ng/ml a été observée dans le groupe Abilify Maintena, contre une augmentation moyenne de $0,79$ ng/ml dans le groupe aripiprazole comprimés 10 à 30 mg ($p < 0,01$). L'incidence d'un taux de prolactine supérieur à 1 fois la limite supérieure de la normale (LSN) constatée lors d'un dosage effectué à n'importe quelle visite était de 5,4 % chez les patients sous Abilify Maintena, contre 3,5 % chez les patients sous comprimés de 10 à 30 mg d'aripiprazole oral. Dans chaque groupe de traitement, l'incidence était généralement plus élevée chez les hommes que chez les femmes.

Dans la phase en double aveugle contrôlée contre placebo de l'essai de 52 semaines, une réduction moyenne du taux de prolactine ($-0,38$ ng/ml) a été observée entre l'inclusion et la dernière visite dans le groupe Abilify Maintena, contre une augmentation moyenne dans le groupe placebo ($1,67$ ng/ml). L'incidence d'un taux de prolactine supérieur à 1 fois la limite supérieure de la normale (LSN) était de 1,9 % chez les patients sous Abilify Maintena, contre 7,1 % chez les patients sous placebo.

Traitement aigu de la schizophrénie chez les adultes

L'efficacité d'Abilify Maintena chez les patients adultes atteints de schizophrénie en récurrence aiguë a été établie dans une étude à court terme (12 semaines), randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo ($n = 339$).

Le critère d'évaluation primaire (modification du score total PANSS de la référence à la semaine 10) a montré la supériorité d'Abilify Maintena ($n = 167$) par rapport au placebo ($n = 172$).

Similairement au score PANSS total, les deux scores des sous-échelles PANSS positive et négative ont également montré une amélioration (diminution) au cours du temps depuis l'inclusion.

Tableau 2 Score PANSS total – Variations entre l'état initial et la semaine 10 : échantillon d'efficacité randomisé

Score PANSS total – Variations entre l'état initial et la semaine 10 : échantillon d'efficacité randomisé^a		
	Abilify Maintena 400 mg/300 mg	Placebo
Valeur moyenne à l'inclusion (DS)	102,4 (11,4) n = 162	103,4 (11,1) n = 167
Changement moyen MC (ES)	-26,8 (1,6) n = 99	-11,7 (1,6) n = 81
Valeur p	< 0,0001	
Différence^b thérapeutique (IC 95 %)	-15,1 (-19,4, -10,8)	

^a Les données ont été analysées à l'aide d'un modèle mixte de mesures répétées (MMMR). L'analyse incluait uniquement les sujets qui étaient randomisés pour recevoir le traitement, avaient reçu au moins une injection, présentaient une évaluation d'efficacité à l'inclusion et au moins une post-inclusion.

^b Différence (Abilify Maintena moins placebo) de la variation moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion.

Abilify Maintena a également montré une amélioration statistiquement significative des symptômes représentée par une modification du score CGIS de l'inclusion à la semaine 10.

Les comportements personnels et sociaux ont été évalués à l'aide de l'échelle de performance personnelle et sociale (PSP). La PSP est une échelle validée notée par les cliniciens qui mesure le comportement personnel et social dans quatre domaines : activités socialement utiles (p. ex. travail et études), relations personnelles et sociales, soins personnels et comportements insolites et agressifs. Abilify Maintena à 400 mg/300 mg a montré une amélioration thérapeutique statistiquement significative en comparaison au placebo à la semaine 10 ($+7,1$, $p < 0,0001$, IC 95 % : 4,1, 10,1 en utilisant une analyse ANCOVA (LOCF)).

Le profil de sécurité était cohérent avec le profil connu d'Abilify Maintena. Néanmoins, il existait des différences entre ce qui avait été observé avec l'utilisation en traitement d'entretien de la schizophrénie. Dans un essai à court terme (12 semaines), randomisé, mené en double aveugle et contrôlé par placebo chez des patients traités avec Abilify Maintena 400 mg/300 mg, les symptômes qui survenaient avec une incidence d'au moins deux fois celle du placebo étaient la prise de poids et l'akathisie. L'incidence de la prise de poids de $\geq 7\%$ entre l'inclusion et la dernière visite (semaine 12) était de 21,5 % pour Abilify Maintena comparé au placebo 8,5 %. L'akathasie était le symptôme EP le plus fréquemment observé (Abilify Maintena 11,4 % et groupe placebo 3,5 %).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec Abilify Maintena dans tous les sous-groupes de population pédiatrique pour la schizophrénie (voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de l'aripiprazole dans la circulation systémique après l'administration d'Abilify Maintena est lente et prolongée en raison de la faible solubilité des particules d'aripiprazole. La demi-vie d'absorption moyenne d'Abilify Maintena est de 28 jours. L'absorption de l'aripiprazole à partir de la forme intramusculaire à libération prolongée a été complète par rapport à la forme standard (à libération immédiate). Les valeurs C_{max} ajustées pour la forme à libération prolongée ont été d'environ 5 % de la C_{max} de la forme intramusculaire standard. Après l'administration d'une dose unique d'Abilify Maintena dans les muscles deltoïde et fessier, l'étendue de l'absorption (ASC) était similaire pour les deux sites d'injection mais le taux d'absorption (C_{max}) était supérieur après l'administration dans le muscle deltoïde. Après plusieurs administrations intramusculaires, les concentrations plasmatiques d'aripiprazole augmentent progressivement pour atteindre une concentration plasmatique maximale en un t_{max} médian de 7 jours pour le muscle fessier et de 4 jours pour le muscle deltoïde. Les concentrations à l'état d'équilibre pour un sujet typique étaient atteintes avec la quatrième dose pour les deux sites d'administration. Après des injections mensuelles de 400 mg et de 300 mg d'Abilify Maintena, des augmentations des concentrations et des paramètres de l'ASC d'aripiprazole et de déhydro-aripiprazole inférieures à l'augmentation proportionnelle de la dose ont été observées.

Distribution

Sur la base des résultats des essais réalisés avec l'aripiprazole administré par voie orale, celui-ci est largement distribué dans l'organisme, avec un volume apparent de distribution de 4,9 l/kg, indiquant une importante distribution extravasculaire. Aux concentrations thérapeutiques, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole sont liés à plus de 99 % aux protéines sériques, principalement à l'albumine.

Biotransformation

L'aripiprazole est largement métabolisé par le foie, principalement par trois mécanismes de biotransformation : déhydrogénation, hydroxylation et N-déalkylation. Les études *in vitro* montrent que les enzymes CYP3A4 et CYP2D6 sont responsables de la déhydrogénation et de l'hydroxylation de l'aripiprazole, la N-déalkylation étant catalysée par CYP3A4. L'aripiprazole est la principale fraction du médicament présente dans la circulation systémique. Après administration de plusieurs doses d'Abilify Maintena, le métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, représente environ 29,1-32,5 % de l'ASC de l'aripiprazole dans le plasma.

Élimination

Après administration de plusieurs doses de 400 mg ou de 300 mg d'Abilify Maintena, la demi-vie moyenne d'élimination terminale de l'aripiprazole est respectivement de 46,5 et 29,9 jours, vraisemblablement en raison d'une cinétique limitée par la vitesse d'absorption. Après administration orale unique d'aripiprazole marqué au ^{14}C , environ 27 % de la radioactivité administrée se retrouve

dans les urines et environ 60 % dans les selles. Moins de 1 % d'aripiprazole inchangé a été éliminé dans les urines et approximativement 18 % ont été retrouvés inchangés dans les selles.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Métaboliseurs lents pour le CYP2D6

Sur la base de l'évaluation pharmacocinétique d'Abilify Maintena dans la population, la clairance corporelle totale a été de 3,71 l/h chez les métaboliseurs rapides pour le CYP2D6 et d'environ 1,88 L/h (inférieure d'environ 50 %) chez les métaboliseurs lents pour le CYP2D6 (pour les recommandations de dose, voir rubrique 4.2).

Patients âgés

Après administration orale, la pharmacocinétique de l'aripiprazole n'est pas différente chez les sujets âgés sains et les adultes plus jeunes. De même, une analyse pharmacocinétique de population n'a pas mis en évidence un effet détectable de l'âge sur la pharmacocinétique d'Abilify Maintena chez des patients atteints de schizophrénie.

Sexe

Après administration orale, la pharmacocinétique de l'aripiprazole n'est pas différente chez les sujets sains de sexe masculin et ceux de sexe féminin. De même, une analyse pharmacocinétique de population n'a pas mis en évidence un effet cliniquement pertinent lié au sexe sur la pharmacocinétique d'Abilify Maintena dans les essais cliniques réalisés auprès de patients schizophrènes.

Tabagisme

L'évaluation pharmacocinétique de population de l'aripiprazole oral n'a pas révélé d'effets cliniquement pertinents du tabagisme 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

Dans une étude de dose unique avec administration orale d'aripiprazole, les caractéristiques pharmacocinétiques de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole se sont avérées similaires chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les sujets sains jeunes.

Insuffisance hépatique

Une étude de dose unique avec administration orale d'aripiprazole chez des patients présentant différents degrés de cirrhose hépatique (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 présentant une cirrhose du foie de classe C, ce qui est insuffisant pour conclure sur leur capacité métabolique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le profil toxicologique de l'aripiprazole administré à des animaux de laboratoire par injection intramusculaire est généralement similaire à celui observé après une administration orale à des concentrations plasmatiques comparables. En cas d'injection intramusculaire, une réponse inflammatoire a toutefois été observée au site d'injection ; elle consistait en une inflammation granulomateuse, des foyers (dépôt médicamenteux), des infiltrats cellulaires, un œdème (gonflement) et, chez le singe, une fibrose. Ces effets ont disparu progressivement lorsque l'administration a été interrompue.

Les données non cliniques de l'aripiprazole administré par voie orale issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à dose répétée, de génotoxicité, de cancérogenèse potentielle et de toxicité sur la reproduction et le développement n'ont pas révélé de

risque particulier pour l'homme.

Aripiprazole oral

Pour l'aripiprazole oral, des effets toxicologiquement significatifs ont été observés seulement à des doses ou des expositions largement supérieures à la dose ou l'exposition maximale observée chez l'homme, montrant que ces effets étaient limités ou non significatifs en pratique clinique. Ces effets comprenaient une toxicité corticosurrénalienne dose-dépendante chez le rat après 104 semaines d'administration orale à environ 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 adénomes/carcinomes corticosurrénaux chez la rate à environ 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 était d'environ 7 fois l'exposition chez l'homme à la dose recommandée.

En outre, une lithiase du cholédoque a été observée à la suite de la précipitation de dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile de singes après administration orale répétée de doses de 25 à 125 mg/kg/jour, soit environ 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, soit 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 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 effet indésirable sur le développement n'a été observé.

Sur la base des résultats d'une batterie d'études standards de génotoxicité, l'aripiprazole a été considéré comme non génotoxique. 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 à des doses correspondant à une exposition infra-thérapeutique (basée sur l'ASC) et chez les lapins à 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

Poudre

Carmellose sodique
Mannitol
Dihydrogénophosphate de sodium monohydraté
Hydroxyde de sodium

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Abilify Maintena poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

La suspension doit être injectée immédiatement après reconstitution mais peut être conservée dans le flacon pendant 4 heures maximum à une température inférieure à 25 °C.

Abilify Maintena poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

La suspension doit être injectée immédiatement après reconstitution mais peut être conservée à une température inférieure à 25 °C jusqu'à 2 heures dans la seringue.

Après reconstitution

Abilify Maintena 300 mg. poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Abilify Maintena 400 mg. poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

La stabilité physico-chimique de la suspension dans le flacon a été démontrée pendant 4 heures à 25 °C. Du point de vue microbiologique, sauf si la méthode d'ouverture et de reconstitution exclut tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation de la suspension reconstituée sont de la responsabilité de l'utilisateur. Ne pas conserver la suspension reconstituée dans la seringue.

Abilify Maintena 300 mg. poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

Abilify Maintena 400 mg. poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

Si l'injection n'est pas pratiquée immédiatement après la reconstitution, conserver la seringue à une température inférieure à 25 °C pendant 2 heures maximum.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

Abilify Maintena 300 mg. poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

Abilify Maintena 400 mg. poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur afin de la protéger de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Abilify Maintena 300 mg. poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Abilify Maintena 400 mg. poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Flacon

Flacon en verre de type I fermé par un bouchon en caoutchouc laminé et scellé par une capsule amovible en aluminium.

Solvant

Flacon en verre de type I de 2 ml fermé par un bouchon en caoutchouc laminé et scellé par une capsule amovible en aluminium.

Boîte individuelle

Chaque boîte individuelle contient un flacon de poudre, un flacon de 2 ml de solvant, une seringue Luer Lock de 3 ml avec aiguille hypodermique de sécurité 21 gauge de 38 mm préfixée, munie d'un dispositif de protection, une seringue jetable de 3 ml avec embout Luer Lock, un adaptateur de flacon et trois aiguilles hypodermiques de sécurité : une aiguille 23 gauge de 25 mm, une aiguille 22 gauge de 38 mm et une aiguille 21 gauge de 51 mm.

Emballage groupé

Lot de 3 boîtes individuelles.

Abilify Maintena 300 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

Abilify Maintena 400 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

Seringue préremplie en verre transparent (verre de type I) avec bouchons en chlorobutyle gris (bouchon aux deux extrémités, antérieure et postérieure, et au centre), assemblage avant en polypropylène, prise en polypropylène, tige de piston et bouchon couvert de silicone. La chambre antérieure entre le bouchon avant et le bouchon au centre contient la poudre et la chambre postérieure, entre le bouchon central et le bouchon à l'extrémité postérieure, le solvant.

Boîte individuelle

Chaque boîte individuelle contient une seringue préremplie et trois aiguilles hypodermiques de sécurité : une aiguille 23 gauge de 25 mm, une aiguille 22 gauge de 38 mm et une aiguille 21 gauge de 51 mm.

Emballage groupé

Lot de 3 boîtes individuelles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Abilify Maintena 300 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Abilify Maintena 400 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Agiter vigoureusement le flacon pendant au moins 30 secondes jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène avant l'injection.

Si l'injection n'est pas pratiquée immédiatement après la reconstitution, agiter vigoureusement pendant au moins 60 secondes pour remettre le contenu en suspension avant l'injection.

Abilify Maintena 300 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

Abilify Maintena 400 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

Agiter vigoureusement la seringue de manière verticale pendant au moins 20 secondes jusqu'à ce que la suspension prenne un aspect uniforme blanc cassé et l'utiliser immédiatement. Si l'injection n'est pas pratiquée immédiatement après la reconstitution, conserver la seringue à une température inférieure à 25 °C pendant 2 heures maximum. Agiter vigoureusement la seringue pendant au moins 20 secondes pour remettre son contenu en suspension avant l'injection si la seringue a été laissée pendant plus de 15 minutes.

Administration dans le muscle fessier

Il est recommandé d'utiliser une aiguille hypodermique de sécurité 22 gauge de 38 mm pour

l'administration dans le muscle fessier. Chez les patients obèses (indice de masse corporelle > 28 kg/m²), utiliser une aiguille hypodermique de sécurité 21 gauge de 51 mm. Les administrations dans le muscle fessier doivent être alternées entre les deux muscles fessiers.

Administration dans le muscle deltoïde

Il est recommandé d'utiliser une aiguille hypodermique de sécurité 23 gauge de 25 mm pour l'administration dans le muscle deltoïde. Chez les patients obèses, utiliser une aiguille hypodermique de sécurité 22 gauge de 38 mm. Les administrations dans le muscle deltoïde doivent être alternées entre les deux muscles deltoïdes.

Les flacons de poudre et de solvant et la seringue préremplie sont à usage unique seulement.

Éliminer de façon appropriée le flacon, l'adaptateur, la seringue, les aiguilles, la suspension et l'eau pour préparation injectable non utilisés.

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

Les instructions complètes d'utilisation et de manipulation d'Abilify Maintena sont fournies dans la notice (informations destinées aux professionnels de santé).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Pays-Bas

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

Abilify Maintena 300 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

EU/1/13/882/001
EU/1/13/882/003

Abilify Maintena 400 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

EU/1/13/882/002
EU/1/13/882/004

Abilify Maintena 300 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

EU/1/13/882/005
EU/1/13/882/007

Abilify Maintena 400 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

EU/1/13/882/006
EU/1/13/882/008

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

Date de première autorisation : 15 novembre 2013
Date du dernier renouvellement :

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/>.