

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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. INFORMATIONS 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.

Abilify Maintena ne nécessite pas de titration de la dose.

La dose initiale peut être administrée selon l'un des deux schémas suivants :

- Une injection initiale : le jour de l'initiation, une injection d'Abilify Maintena 400 mg doit être administrée et le traitement avec 10 mg à 20 mg d'aripiprazole oral par jour doit être poursuivi pendant 14 jours consécutifs afin de maintenir les concentrations thérapeutiques d'aripiprazole pendant l'initiation du traitement ;
- Deux injections initiales : le jour de l'initiation, deux injections distinctes d'Abilify Maintena 400 mg doivent être administrées dans deux sites d'injection différents (voir Mode d'administration), et une dose de 20 mg d'aripiprazole oral doit également être prise.

Après l'injection initiale, la dose d'entretien recommandée d'Abilify Maintena est de 400 mg. Abilify Maintena 400 mg doit être administré une fois par mois en une seule injection (avec un délai minimal de 26 jours entre deux injections). 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 | |
|---|--|
| Moment de l'oubli de la dose | Mesure à prendre |
| En cas d'oubli de la 2^e ou de la 3^e dose et lorsque le délai écoulé depuis la dernière injection est : | |
| > 4 semaines et < 5 semaines | Administrer l'injection dès que possible, puis reprendre le schéma d'une injection mensuelle. |
| > 5 semaines | Reprendre le traitement concomitant par aripiprazole oral pendant 14 jours à partir de la date de l'injection suivante ou administrer deux injections distinctes au même moment, avec une dose unique de 20 mg d'aripiprazole oral. Reprendre ensuite le schéma d'une injection mensuelle. |
| 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 : | |
| > 4 semaines et < 6 semaines | Administrer l'injection dès que possible, puis reprendre le schéma d'une injection mensuelle. |
| > 6 semaines | Reprendre le traitement concomitant par aripiprazole oral pendant 14 jours à partir de la date de l'injection suivante ou administrer deux injections distinctes au même moment, avec une dose unique de 20 mg d'aripiprazole oral. Reprendre ensuite le schéma d'une injection mensuelle. |

Populations particulières

Patients âgés

La sécurité et l'efficacité d'Abilify Maintena 400 mg/300 mg 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 :

- Une injection initiale : la dose initiale doit correspondre à une injection d'Abilify Maintena 300 mg et le traitement doit être poursuivi avec la dose quotidienne prescrite d'aripiprazole oral pendant 14 jours consécutifs. La dose d'entretien recommandée doit correspondre à une injection d'Abilify Maintena 300 mg une fois par mois ;
- Deux injections initiales : la dose initiale doit correspondre à 2 injections distinctes d'Abilify Maintena 300 mg (voir Mode d'administration) en même temps qu'une dose unique d'aripiprazole oral à la dose précédemment prescrite. La dose d'entretien recommandée doit correspondre à une injection d'Abilify Maintena 300 mg une fois par mois.

Chez les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2D6 et qui utilisent de façon concomitante un inhibiteur puissant du CYP3A4 :

- Une injection initiale : la dose initiale doit être réduite à 200 mg (voir rubrique 4.5) et le traitement doit être poursuivi avec la dose quotidienne prescrite d'aripiprazole oral pendant 14 jours consécutifs ;
- Les deux injections initiales ne doivent pas être utilisées chez les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2D6 et qui utilisent de façon concomitante un inhibiteur puissant du CYP3A4.

Après l'injection initiale, consulter le tableau ci-après pour connaître la dose d'entretien recommandée d'Abilify Maintena. Abilify Maintena 400 mg et 300 mg doivent être administrés une fois par mois en une seule injection (avec un délai minimal de 26 jours entre deux injections).

Adaptations de la dose d'entretien liées aux interactions avec les inhibiteurs du CYP2D6 et/ou du CYP3A4 et/ou les inducteurs du CYP3A4

Une adaptation de la dose d'entretien 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 400 mg ou 300 mg 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 de la dose d'entretien 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 mensuelle ajustée |
|--|-------------------------------------|
| Patients prenant Abilify Maintena 400 mg | |
| 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 Abilify Maintena 300 mg | |
| 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 400 mg/300 mg 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 400 mg et 300 mg doivent uniquement être utilisés en injection intramusculaire et ne doivent pas être administrés par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Ils doivent être administrés 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.

En cas d'instauration par deux injections initiales, injecter dans deux sites différents, dans deux muscles différents. NE PAS injecter les deux injections simultanément dans le même muscle deltoïde ou fessier. Chez les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2D6, administrer soit dans les deux muscles deltoïdes, soit dans un muscle deltoïde et un muscle fessier. NE PAS injecter dans les deux muscles fessiers.

Les instructions complètes d'utilisation et de manipulation d'Abilify Maintena 400 mg et 300 mg sont fournies dans la notice (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 400 mg/300 mg 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.

Suicidalité

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. 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 inexplicable 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 à 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 à 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 oral 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 de la motilité œsophagienne 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.

Pathologie du jeu 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. Les 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 affaiblis physiquement et/ou psychologiquement, voir rubrique 4.2).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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 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 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 pris par voie orale 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 400 mg/300 mg 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 400 mg/300 mg 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 inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), ou de médicaments connus pour augmenter les concentrations d'aripiprazole (voir rubrique 4.8).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Après une dose unique d'Abilify Maintena, il est attendu que l'exposition plasmatique soit maintenue pendant une durée allant jusqu'à 34 semaines (voir rubrique 5.2). Il convient de prendre cela en considération lors de l'initiation du traitement chez les femmes en âge de procréer, considérant une éventuelle future grossesse ou allaitement. Abilify Maintena ne doit être utilisé chez les femmes qui prévoient une grossesse qu'en cas de réelle nécessité.

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 effectuées 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.

Les prescripteurs doivent être conscients de la longue durée d'action d'Abilify Maintena. L'aripiprazole a été détecté dans le plasma de patients adultes jusqu'à 34 semaines après l'administration d'une dose unique de la suspension à libération prolongée.

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).

L'exposition maternelle à Abilify Maintena avant et pendant la grossesse peut entraîner des effets indésirables chez le nouveau-né. Abilify Maintena ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si cela est absolument nécessaire.

Allaitement

L'aripiprazole et ses métabolites étant excrétés dans le lait maternel, des effets chez les nouveau-nés/nourrissons sont probables si Abilify Maintena est administré à des femmes qui allaitent. Étant donné qu'il est attendu qu'une dose unique d'Abilify Maintena reste dans le plasma pendant une durée allant jusqu'à 34 semaines (voir rubrique 5.2), les nourrissons allaités peuvent être à risque même lorsqu'Abilify Maintena est administré longtemps avant l'allaitement. Les patientes actuellement sous traitement ou qui ont été traitées au cours des 34 dernières semaines par Abilify Maintena ne doivent pas allaiter.

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 à long terme conduits en double aveugle avec Abilify Maintena 400 mg/300 mg, 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.

Les EI répertoriés sous « fréquence indéterminée » ont été rapportés après la mise sur le marché.

| | Fréquent | Peu fréquent | Fréquence indéterminée |
|--|-----------------|--|-------------------------------|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | Neutropénie Anémie Thrombopénie Neutrophiles diminués Globules blancs diminués | Leucopénie |

| | Fréquent | Peu fréquent | Fréquence indéterminée |
|---|--|---|---|
| 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 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Poids augmenté Diabète Poids diminué | 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 Pathologie du jeu 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 Photophobie | |

| | Fréquent | Peu fréquent | Fréquence indéterminée |
|---|-----------------|---|--|
| Affections cardiaques | | Extrasystoles ventriculaires Bradycardie Tachycardie Onde T d'amplitude diminuée à l'électrocardiogramme Électrocardiogramme anormal Onde T inversée à l'électrocardiogramme | Mort subite inexplicquée 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, thoraciques et médiastinales | | Toux Hoquet | Spasme oropharyngé Laryngospasme 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 |

| | Fréquent | Peu fréquent | Fréquence indéterminée |
|--|--|---|---|
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | Alopécie Acné Rosacée Eczéma Induration de la peau | Rash Réaction de photosensibilité Hyperhidrose Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) |
| 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 site d'injection Induration au site d'injection Fatigue | Fièvre Asthénie Troubles de la marche Gêne thoracique 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 | Trouble de la thermorégulation (par exemple hypothermie, fièvre) Douleur thoracique Œdème périphérique |

| | Fréquent | Peu fréquent | Fréquence indéterminée |
|-----------------------|---|--|--------------------------------|
| 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 400 mg/300 mg 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 400 mg/300 mg était injecté dans le muscle fessier, la survenue répétée de douleurs au site d'injection était plus fréquente dans le muscle deltoïde.

Neutropénie

Des cas de neutropénie ont été rapportés au cours du développement clinique d'Abilify Maintena 400 mg/300 mg ; 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 stables atteints de schizophrénie, Abilify Maintena 400 mg/300 mg 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 benztropine 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 400 mg/300 mg, 4,15 % pour les comprimés d'aripiprazole [10 mg 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 mg à 30 mg) de l'essai à long terme de 38 semaines (voir rubrique 5.1), l'incidence d'une prise de poids $\geq 7\%$ entre l'inclusion et la dernière visite a été de 9,5 % pour Abilify Maintena 400 mg/300 mg et de 11,7 % pour les comprimés d'aripiprazole oral (10 mg 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 400 mg/300 mg et de 4,5 % pour les comprimés d'aripiprazole oral (10 mg à 30 mg). Pendant la phase en double aveugle contrôlée *versus* placebo de l'essai à long terme de 52 semaines (voir rubrique 5.1), l'incidence d'une prise de poids $\geq 7\%$ entre l'inclusion et la dernière visite a été de 6,4 % pour Abilify Maintena 400 mg/300 mg 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 400 mg/300 mg 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 400 mg/300 mg 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 (voir rubrique 5.1).

Pathologie du jeu et autres troubles du contrôle des impulsions

La pathologie du jeu, l'hypersexualité, les achats compulsifs, l'hyperphagie boulimique et la compulsions alimentaires 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 avec l'aripiprazole. 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 mg 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

Abilify Maintena 400 mg/300 mg

L'efficacité d'Abilify Maintena 400 mg/300 mg 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 mg 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 400 mg/300 mg, 2) aripiprazole oral en dose de stabilisation de 10 mg à 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 mg à 30 mg).

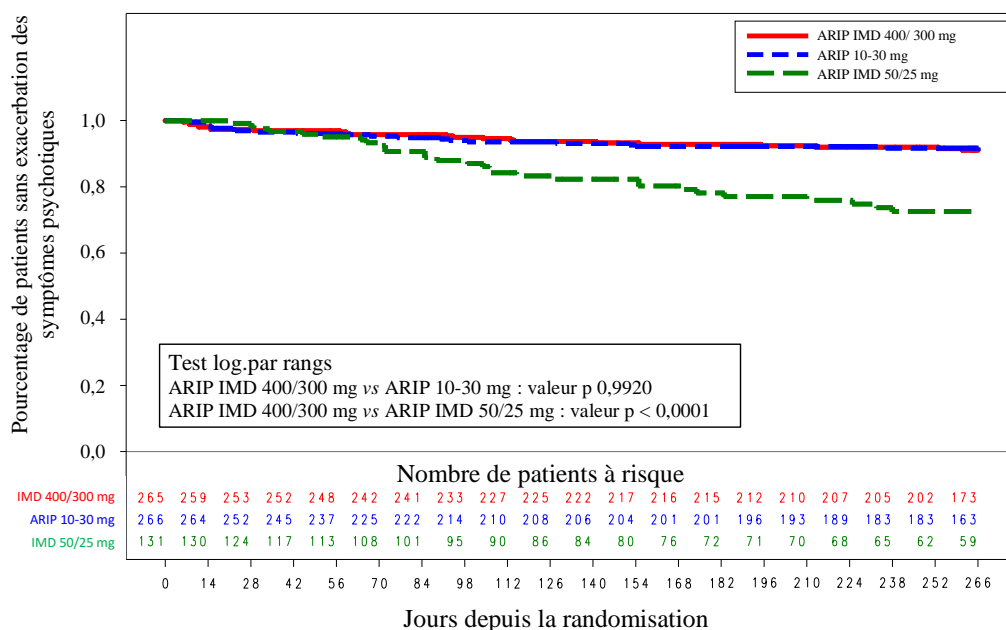
Le taux de récurrences estimé à la fin de la semaine 26 était de 7,12 % pour Abilify Maintena 400 mg/300 mg et de 7,76 % pour aripiprazole oral (10 mg à 30 mg/jour), soit une différence de -0,64 %.

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 400 mg/300 mg a démontré une non-infériorité en termes d'efficacité *versus* la forme comprimé (10 mg à 30 mg).

Le pourcentage estimé de patients présentant une récurrence avant la fin de la semaine 26 pour Abilify Maintena 400 mg/300 mg 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 400 mg/300 mg 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 400 mg/300 mg, aripiprazole oral 10 mg à 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 400 mg/300 mg ; ARIP 10 mg à 30 mg = aripiprazole oral ; ARIP IMD 50/25 mg = aripiprazole injectable à libération prolongée

En outre, la non-infériorité d'Abilify Maintena 400 mg/300 mg par rapport à l'aripiprazole oral 10 mg à 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 mg à 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 400 mg/300 mg et en double aveugle Abilify Maintena 400 mg/300 mg *versus* placebo. Les patients répondant aux critères de stabilisation orale pendant la phase de stabilisation orale ont été répartis pour recevoir Abilify Maintena 400 mg/300 mg en simple aveugle et ont commencé une phase de stabilisation sous Abilify Maintena 400 mg/300 mg 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 400 mg/300 mg 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 400 mg/300 mg 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 400 mg/300 mg, contre une augmentation moyenne de $0,79$ ng/mL dans le groupe aripiprazole comprimés 10 mg 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 400 mg/300 mg, contre 3,5 % chez les patients sous comprimés de 10 mg 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 400 mg/300 mg, 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 400 mg/300 mg, contre 7,1 % chez les patients sous placebo.

Traitement aigu de la schizophrénie chez les adultes

L'efficacité d'Abilify Maintena 400 mg/300 mg 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 400 mg/300 mg ($n = 167$) 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 400 mg/300 mg a également montré une amélioration statistiquement significative des symptômes, représentée par la variation du score CGI-S sur l'échelle des impressions cliniques globales pour ce qui est de la sévérité (*Clinical Global Impressions – Severity*) entre l'inclusion et 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 400 mg/300 mg. 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 400 mg/300 mg comparé au placebo 8,5 %. L'akathisie était le symptôme EP le plus fréquemment observé (Abilify Maintena 400 mg/300 mg 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 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de l'aripiprazole dans la circulation systémique après l'administration d'Abilify Maintena 400 mg/300 mg est lente et prolongée en raison de la faible solubilité des particules d'aripiprazole. La demi-vie d'absorption moyenne d'Abilify Maintena 400 mg/300 mg 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 400 mg/300 mg 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 400 mg/300 mg, le métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, représente environ 29,1 % à 32,5 % de l'ASC de l'aripiprazole dans le plasma.

Élimination

Après administration de plusieurs doses d'Abilify Maintena 400 mg/300 mg, 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 ¹⁴C, 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 400 mg/300 mg dans la population, la clairance corporelle totale a été de 3,71 L/h chez les métaboliseurs normaux 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 400 mg/300 mg 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 400 mg/300 mg 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 de la substance active), 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, du potentiel cancérogène et de toxicité sur la reproduction et le développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aripiprazole oral

Pour l'aripiprazole administré par voie orale, 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, indiquant que ces effets étaient limités ou sans pertinence pour l'utilisation 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 corticosurrénaliens et des adénomes/carcinomes corticosurrénaliens 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 tumorigène chez la rate était d'environ 7 fois supérieure à l'exposition chez l'homme à la dose recommandée.

Une autre constatation a été une lithiase biliaire résultant de la précipitation de dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile de singes après administration orale répétée de doses allant de 25 mg/kg/jour 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 des rats et des chiens juvéniles, le profil toxicologique de l'aripiprazole était comparable à celui observé chez les animaux adultes, 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 de l'ossification fœtale dépendant de la dose, 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 (E421)
Dihydrogénophosphate de sodium monohydraté (E339)
Hydroxyde de sodium (E524)

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Abilify Maintena 400 mg/300 mg 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 400 mg/300 mg 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 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 400 mg/300 mg 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 RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 novembre 2013

Date du dernier renouvellement : 27 août 2018

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/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Abilify Maintena 720 mg suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie
Abilify Maintena 960 mg suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Abilify Maintena 720 mg suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 720 mg d'aripiprazole dans 2,4 mL (300 mg/mL).

Abilify Maintena 960 mg suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 960 mg d'aripiprazole dans 3,2 mL (300 mg/mL).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie.

La suspension est blanche à blanc cassé. Le pH de la suspension est neutre (environ 7,0).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Abilify Maintena ne nécessite pas de titration de la dose.

Protocole d'instauration du traitement

Le schéma posologique recommandé lorsque le patient était jusque-là sous Abilify Maintena 400 mg une fois par mois est une injection d'Abilify Maintena 960 mg au moins 26 jours après l'injection précédente d'Abilify Maintena 400 mg. Abilify Maintena 960 mg doit ensuite être administré une fois tous les 2 mois (tous les 56 jours).

Le traitement peut également être initié en suivant l'un des deux schémas posologiques supplémentaires :

- Une injection initiale : le jour de l'initiation après un traitement par voie orale, une injection d'Abilify Maintena 960 mg doit être administrée et le traitement avec 10 mg à 20 mg d'aripiprazole oral par jour doit être poursuivi pendant 14 jours consécutifs afin de maintenir les concentrations thérapeutiques d'aripiprazole pendant l'initiation du traitement ;
- Deux injections initiales : le jour de l'initiation après un traitement par voie orale, une injection d'Abilify Maintena 960 mg et une injection d'Abilify Maintena 400 mg doivent être

administrées dans deux sites d'injection distincts (voir Mode d'administration), et une dose de 20 mg d'aripiprazole oral doit également être prise.

Intervalle entre les doses et ajustements posologiques

Après l'instauration du traitement, la dose d'entretien recommandée est une injection d'Abilify Maintena 960 mg une fois tous les deux mois. Injecter Abilify Maintena 960 mg une fois tous les deux mois en une seule injection, 56 jours après l'injection précédente. Les patients peuvent recevoir l'injection jusqu'à 2 semaines avant ou 2 semaines après la dose bimestrielle prévue.

En cas de réactions indésirables à la dose de 960 mg d'Abilify Maintena, une réduction à 720 mg d'Abilify Maintena une fois tous les deux mois doit être envisagée.

Oubli de doses

Si plus de 8 semaines et moins de 14 semaines se sont écoulées depuis la dernière injection, la dose suivante d'Abilify Maintena 960 mg/720 mg doit être administrée dès que possible. Le schéma d'injection une fois tous les deux mois doit alors être repris. Si plus de 14 semaines se sont écoulées depuis la dernière injection, la dose suivante d'Abilify Maintena 960 mg/720 mg doit être administrée en de façon concomitante avec l'aripiprazole oral pendant 14 jours ou en procédant à deux injections séparées (une d'Abilify Maintena 960 mg et l'autre d'Abilify Maintena 400 mg, ou une d'Abilify Maintena 720 mg et l'autre d'Abilify Maintena 300 mg) administrées en même temps qu'une dose de 20 mg d'aripiprazole oral. Le schéma d'administration d'une fois tous les deux mois doit ensuite être repris.

Populations particulières

Patients âgés

La sécurité et l'efficacité d'Abilify Maintena 960 mg/720 mg dans le traitement de la schizophrénie chez les patients âgés de 65 ans ou plus n'ont pas été établies (voir rubrique 4.4). Aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

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 :

- Patients précédemment traités par Abilify Maintena 300 mg une fois par mois : la dose initiale doit correspondre à une injection d'Abilify Maintena 720 mg, au moins 26 jours après la dernière injection d'Abilify Maintena 300 mg ;
- Une injection initiale (lorsque le patient était précédemment traité par voie orale) : la dose initiale doit correspondre à une injection d'Abilify Maintena 720 mg et le traitement doit être poursuivi avec la dose prescrite d'aripiprazole oral par jour pendant 14 jours consécutifs ;
- Deux injections initiales (lorsque le patient était précédemment traité par voie orale) : la dose initiale doit correspondre à 2 injections séparées ; une injection d'Abilify Maintena 720 mg et une injection d'Abilify Maintena 300 mg, avec une dose unique de 20 mg d'aripiprazole oral (voir Mode d'administration).

Par la suite, une dose d'entretien d'Abilify Maintena 720 mg doit être administrée une fois tous les deux mois en une seule injection.

Adaptations de la dose d'entretien liées aux interactions avec les inhibiteurs du CYP2D6 et/ou du CYP3A4 et/ou les inducteurs du CYP3A4

Une adaptation de la dose d'entretien 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 960 mg, 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 960 mg/720 mg 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).

Abilify Maintena 960 mg/720 mg ne doit pas être utilisé chez les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2D6 qui utilisent de façon concomitante un inhibiteur puissant du CYP2D6 et/ou du CYP3A4.

Tableau 1: Adaptation de la dose d'entretien 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 bimestrielle ajustée |
|--|-------------------------------------|
| Patients prenant Abilify Maintena 960 mg* | |
| Inhibiteurs puissants du CYP2D6 ou inhibiteurs puissants du CYP3A4 | 720 mg |
| Inhibiteurs puissants du CYP2D6 et inhibiteurs puissants du CYP3A4 | Utilisation d'aripiprazole à éviter |
| Inducteurs du CYP3A4 | Utilisation d'aripiprazole à éviter |
| *Utilisation à éviter chez les patients qui prennent déjà 720 mg, par exemple en raison de réactions indésirables à la dose plus élevée. | |

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Abilify Maintena 960 mg/720 mg 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 960 mg et 720 mg doivent uniquement être utilisés en injection intramusculaire dans le muscle fessier et ne doivent pas être administrés par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Ils doivent être administrés uniquement par un professionnel de santé.

La suspension doit être injectée lentement en une seule fois (les doses ne doivent pas être divisées) dans le muscle fessier, en alternant les injections entre le côté droit et le côté gauche. La prudence est recommandée afin d'éviter toute injection accidentelle dans un vaisseau sanguin.

Si le traitement est initié par l'une des options nécessitant deux injections (une injection d'Abilify Maintena 960 mg ou 720 mg, et une injection d'Abilify Maintena 400 mg ou 300 mg), il convient de faire les injections dans deux sites différents. NE PAS faire les deux injections en même temps dans le même muscle fessier.

Les instructions complètes d'utilisation et de manipulation d'Abilify Maintena 960 mg/720 mg sont fournies dans la notice (informations destinées aux professionnels de santé).

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.

Suicidalité

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'événements thromboemboliques vasculaires (ETEVS) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Comme les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque d'ETEVS acquis, tous les facteurs de risque possibles d'ETEVS 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. 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 à 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 à 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. Aucune étude spécifique n'a été menée avec Abilify Maintena chez des patients souffrant d'hyperglycémie ou de diabète. 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 oral 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 de la motilité œsophagienne 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.

Pathologie du jeu 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. Les 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 affaiblis physiquement et/ou psychologiquement, voir rubrique 4.2).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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. L'intervalle d'administration de deux mois et la longue demi-vie de l'aripiprazole après l'administration d'Abilify Maintena 960 mg ou 720 mg doivent également être pris en compte lors de l'évaluation d'une éventuelle interaction médicamenteuse.

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

Compte tenu des principaux effets de l'aripiprazole sur le système nerveux central (SNC), 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 pris par voie orale 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 960 mg/720 mg 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 960 mg/720 mg 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 inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), ou de médicaments connus pour augmenter les concentrations d'aripiprazole (voir rubrique 4.8).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Après une dose unique d'Abilify Maintena, il est attendu que l'exposition plasmatique soit maintenue pendant une durée allant jusqu'à 34 semaines (voir rubrique 5.2). Il convient de prendre cela en considération lors de l'initiation du traitement chez les femmes en âge de procréer, considérant une

éventuelle future grossesse ou allaitement. Abilify Maintena ne doit être utilisé chez les femmes qui prévoient une grossesse qu'en cas de réelle nécessité.

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 effectuées 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.

Les prescripteurs doivent être conscients de la longue durée d'action d'Abilify Maintena. L'aripiprazole a été détecté dans le plasma de patients adultes jusqu'à 34 semaines après l'administration d'une dose unique de la suspension à libération prolongée.

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).

L'exposition maternelle à Abilify Maintena avant et pendant la grossesse peut entraîner des effets indésirables chez le nouveau-né. Abilify Maintena ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si cela est absolument nécessaire.

Allaitement

L'aripiprazole et ses métabolites étant excrétés dans le lait maternel, des effets chez les nouveau-nés/nourrissons sont probables si Abilify Maintena est administré à des femmes qui allaitent. Étant donné qu'il est attendu qu'une dose unique d'Abilify Maintena reste dans le plasma pendant une durée allant jusqu'à 34 semaines (voir rubrique 5.2), les nourrissons allaités peuvent être à risque même lorsqu'Abilify Maintena est administré longtemps avant l'allaitement. Les patientes actuellement sous traitement ou qui ont été traitées au cours des 34 dernières semaines par Abilify Maintena ne doivent pas allaiter.

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

Le profil de sécurité d'Abilify Maintena 960 mg et d'Abilify Maintena 720 mg pour le traitement de la schizophrénie chez les adultes est basé sur des études contrôlées appropriées d'Abilify Maintena 400 mg et d'Abilify Maintena 300 mg. En général, les effets indésirables (EI) observés dans les essais cliniques portant sur Abilify Maintena 960 mg/720 mg étaient similaires à ceux observés dans les essais cliniques portant sur Abilify Maintena 400 mg/300 mg.

Les EI les plus fréquemment observés, rapportés chez $\geq 5\%$ des patients dans deux essais à long terme

conduits en double aveugle avec Abilify Maintena 400 mg/300 mg ont été la prise de poids (9,0 %), l'akathisie (7,9 %) et l'insomnie (5,8 %). Dans les essais cliniques sur Abilify Maintena 960 mg/720 mg, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été la prise de poids (22,7 %), la douleur au site d'injection (18,2 %), l'akathisie (9,8 %), l'anxiété (8,3 %), les céphalées (7,6 %), l'insomnie (7,6 %) et la constipation (6,1 %).

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

L'incidence des EI associés au traitement par Abilify Maintena 400 mg/300 mg et Abilify Maintena 960 mg/720 mg 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.

Les EI répertoriés sous « fréquence indéterminée » ont été rapportés après la mise sur le marché.

| Classes de systèmes d'organes | 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 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Poids augmenté ^a Diabète Poids diminué | Hyperglycémie Hypercholestérolémie Hyperinsulinémie Hyperlipidémie Hypertriglycéridémie Trouble de l'appétit | Anorexie Appétit diminué ^b Hyponatrémie |

| Classes de systèmes d'organes | Fréquent | Peu fréquent | Fréquence indéterminée |
|--------------------------------------|--|---|---|
| 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 Pathologie du jeu 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 Photophobie | |
| Affections cardiaques | | Extrasystoles ventriculaires Bradycardie Tachycardie Onde T d'amplitude diminuée à l'électrocardiogramme Électrocardiogramme anormal Onde T inversée à l'électrocardiogramme | Mort subite Arrêt cardiaque Torsades de pointes Arythmies ventriculaires QT prolongé |
| Affections vasculaires | | Hypertension Hypotension orthostatique Pression artérielle augmentée | Syncope Embolie veineuse (y compris embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) |

| Classes de systèmes d'organes | Fréquent | Peu fréquent | Fréquence indéterminée |
|---|------------------------------|---|---|
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | Toux Hoquet | Spasme oropharyngé Laryngospasme 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 Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) |
| 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 |

| Classes de systèmes d'organes | Fréquent | Peu fréquent | Fréquence indéterminée |
|--|---|---|--|
| Affections du rein et des voies urinaires | | Néphrolithiase Glycosurie | Rétention urinaire Incontinence urinaire |
| Affections gravidiques, puerpérales et périnatales | | | Syndrome de sevrage médicamenteux néonatal |
| 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 site d'injection ^a Induration au site d'injection Fatigue | Fièvre Asthénie Troubles de la marche Gêne thoracique 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 | Trouble de la thermorégulation (par exemple hypothermie, fièvre) 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 |

a : rapportés comme très fréquents dans les essais cliniques sur Abilify Maintena 960 mg/720 mg.

b : rapporté uniquement dans le programme d'essais cliniques d'Abilify Maintena 960 mg/720 mg.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Réactions au site d'injection

Le pourcentage de patients dans une étude en ouvert ayant signalé un effet indésirable lié au site d'injection (tous rapportés comme une douleur au site d'injection) était de 18,2 % chez les patients traités par Abilify Maintena 960 mg et de 9,0 % chez les patients traités par Abilify Maintena 400 mg. Dans les deux groupes de traitement, la majorité des douleurs rapportées au site d'injection sont survenues lors de la première injection d'Abilify Maintena 960 mg (21 patients sur 24) ou d'Abilify Maintena 400 mg (7 patients sur 12), ont disparu dans les 5 jours et ont été rapportées avec une fréquence et une gravité décroissantes lors des injections successives. Les scores moyens globaux sur l'échelle visuelle analogique au site d'injection (0 = aucune douleur à 100 = douleur insupportable), permettant aux patients d'évaluer leur douleur, étaient similaires dans les deux groupes de traitement à

la dernière injection : 0,8 pré-dose et 1,4 post-dose pour le groupe Abilify Maintena 960 mg contre 1,3 post-dose pour le groupe Abilify Maintena 400 mg.

Neutropénie

Des cas de neutropénie ont été rapportés au cours du développement clinique d'Abilify Maintena 400 mg/300 mg ; 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 stables atteints de schizophrénie, Abilify Maintena 400 mg/300 mg 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 400 mg/300 mg, 4,2 % pour les comprimés d'aripiprazole [10 mg à 30 mg] et 3,0 % pour le placebo).

Les données issues d'une étude en ouvert menée sur les patients traités par Abilify Maintena 960 mg ont montré un changement minime des scores relatifs aux symptômes extrapyramidaux par rapport à l'inclusion, tel qu'évalué par l'échelle de Simpson-Angus (SAS), l'échelle des mouvements involontaires anormaux (AIMS) et l'échelle d'akathisie de Barnes (BARS). L'incidence des événements liés aux syndromes extrapyramidaux rapportés chez les patients traités par Abilify Maintena 960 mg était de 18,2 % contre 13,4 % chez les patients traités par Abilify Maintena 400 mg.

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 de l'essai à long terme de 38 semaines (voir rubrique 5.1), l'incidence d'une prise de poids $\geq 7\%$ entre l'inclusion et la dernière visite a été de 9,5 % pour Abilify Maintena 400 mg/300 mg et de 11,7 % pour les comprimés d'aripiprazole oral (10 mg 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 400 mg/300 mg et de 4,5 % pour les comprimés d'aripiprazole oral (10 mg à 30 mg). Pendant la phase en double aveugle contrôlée *versus* placebo de l'essai à long terme de 52 semaines (voir rubrique 5.1), l'incidence d'une prise de poids $\geq 7\%$ entre l'inclusion et la dernière visite a été de 6,4 % pour Abilify Maintena 400 mg/300 mg 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 400 mg/300 mg 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 400 mg/300 mg et de -0,4 kg pour le placebo ($p = 0,812$).

Dans une étude en ouvert, à doses multiples et randomisée menée chez des patients adultes atteints de schizophrénie (et de trouble bipolaire de type I) dans laquelle la dose administrée tous les 2 mois d'Abilify Maintena 960 mg a été évaluée par rapport à la dose mensuelle d'Abilify Maintena 400 mg, l'incidence globale d'une prise de poids $\geq 7\%$ par rapport à l'inclusion était comparable entre Abilify Maintena 960 mg (40,6 %) et Abilify Maintena 400 mg (42,9 %). La variation moyenne du poids

corporel entre la visite d'inclusion et la dernière visite était de 3,6 kg pour Abilify Maintena 960 mg et de 3,0 kg pour Abilify Maintena 400 mg.

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 (voir rubrique 5.1).

Pathologie du jeu et autres troubles du contrôle des impulsions

La pathologie du jeu, l'hypersexualité, les achats compulsifs, l'hyperphagie boulimique et la compulsions alimentaire 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 avec l'aripiprazole. Bien que l'expérience avec le surdosage d'aripiprazole soit limitée, parmi les quelques cas de surdosage (accidentel ou intentionnel) rapportés dans les essais cliniques et au cours de l'expérience post-commercialisation avec l'aripiprazole oral, l'ingestion estimée la plus élevée était au total de 1 260 mg sans qu'il n'y ait eu de décès.

L'ampleur possible d'une libération massive de la substance active a été évaluée par simulation des concentrations plasmatiques d'aripiprazole après absorption complète d'une dose de 960 mg d'Abilify Maintena dans la circulation systémique. D'après les résultats de la simulation, en cas de libération massive de la dose, les concentrations d'aripiprazole peuvent atteindre jusqu'à 13,5 fois les concentrations obtenues avec une dose thérapeutique d'Abilify Maintena 960 mg sans libération massive de la substance active. De plus, les concentrations d'aripiprazole après la libération massive de la substance active diminueraient dans les 5 jours pour atteindre les concentrations normalement observées après l'administration d'Abilify Maintena 960 mg.

Signes et symptômes

La prudence est nécessaire pour éviter toute injection accidentelle de ce médicament dans un vaisseau sanguin. En cas de confirmation ou de suspicion d'un surdosage accidentel d'aripiprazole ou d'une administration intraveineuse par inadvertance, une surveillance étroite du patient est nécessaire. Les signes et symptômes pouvant s'avérer importants sur le plan médical et qui ont été observés en cas de surdosage comprenaient une léthargie, une pression artérielle augmentée, une somnolence, une tachycardie, des nausées, des vomissements et de la diarrhée.

Prise en charge du surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique à l'aripiprazole. La prise en charge du surdosage doit se concentrer sur les soins de soutien, notamment une surveillance et un suivi médicaux étroits. Assurer l'oxygénation et la ventilation adéquates des voies respiratoires. Surveiller le rythme cardiaque et les signes vitaux. Utiliser des mesures de soutien et des mesures symptomatiques. Le traitement doit consister à appliquer les mesures générales en usage dans la prise en charge des surdosages médicamenteux. Envisager la possibilité d'un surdosage de plusieurs médicaments. La forme à libération prolongée du médicament et la longue demi-vie d'élimination de l'aripiprazole doivent être prises en compte dans l'évaluation des besoins thérapeutiques et lors du rétablissement du patient.

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-adrénérgiques 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 mg 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 960 mg, administré une fois tous les deux mois, a été établie en partie, sur la base d'une étude de comparabilité pharmacocinétique multicentrique, menée en ouvert, randomisée, à doses multiples et à bras parallèles. L'étude a démontré qu'Abilify Maintena 960 mg fournit des concentrations d'aripiprazole similaires, et donc une efficacité similaire, à Abilify Maintena 400 mg sur l'intervalle posologique (voir rubrique 5.2).

Le tableau 2 présente la similarité des concentrations plasmatiques d'aripiprazole obtenues avec Abilify Maintena 960 mg par rapport à Abilify Maintena 400 mg.

Tableau 2 : Rapport des moyennes géométriques et intervalle de confiance (IC) après la quatrième administration d'Abilify Maintena 960 mg ou les septième et huitième doses d'Abilify Maintena 400 mg dans l'étude en ouvert

| Paramètre | Ratio (Abilify Maintena 960 mg/Abilify Maintena 400 mg) | IC à 90 % |
|---|--|---------------|
| ASC ₀₋₅₆ ^a | 1,006 ^c | 0,851 - 1,190 |
| C ₅₆ /C ₂₈ ^b | 1,011 ^d | 0,893 - 1,145 |
| C _{max} ^b | 1,071 ^c | 0,903 - 1,270 |

^a ASC₀₋₅₆ après la quatrième administration d'Abilify Maintena 960 mg ou la somme des ASC₀₋₂₈ après les septième et huitième administrations d'Abilify Maintena 400 mg.

^b Concentrations plasmatiques d'aripiprazole après la quatrième administration d'Abilify Maintena 960 mg (C₅₆) ou la huitième administration d'Abilify Maintena 400 mg (C₂₈).

^c Abilify Maintena 960 mg (n = 34), Abilify Maintena 400 mg (n = 32)

^d Abilify Maintena 960 mg (n = 96), Abilify Maintena 400 mg (n = 82).

L'efficacité d'Abilify Maintena 960 mg/720 mg dans le traitement de la schizophrénie est en outre étayée par l'efficacité établie d'Abilify Maintena 400 mg/300 mg, comme résumé ci-dessous :

Efficacité d'Abilify Maintena 400 mg/300 mg

L'efficacité d'Abilify Maintena 400 mg/300 mg 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 mg 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 mg à 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 mg à 30 mg).

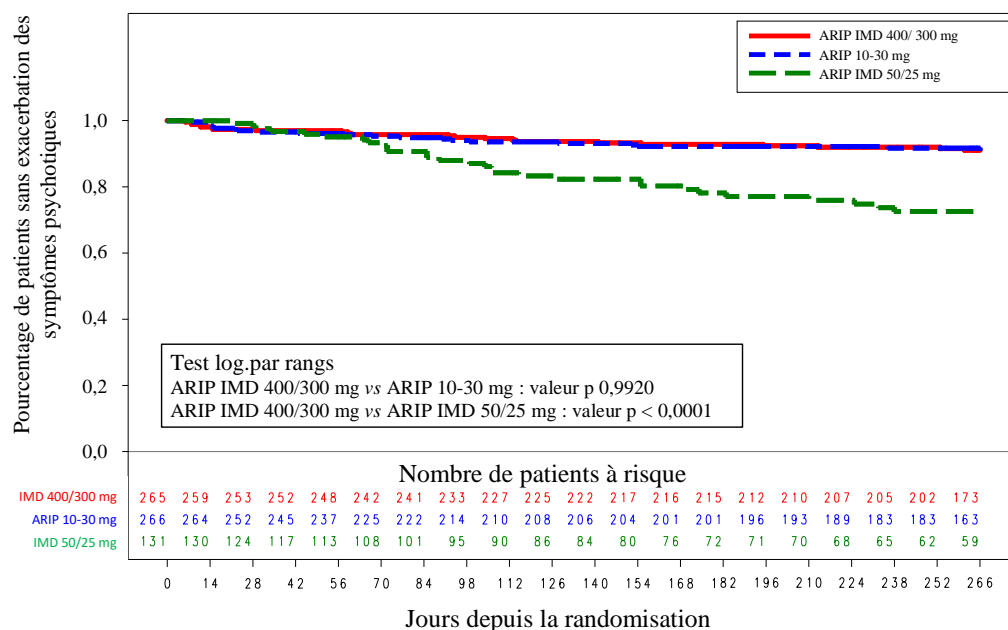
Le taux de récurrences estimé à la fin de la semaine 26 était de 7,12 % pour Abilify Maintena 400 mg/300 mg et de 7,76 % pour aripiprazole oral (10 mg à 30 mg/jour), soit une différence de -0,64 %.

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 400 mg/300 mg a démontré une non-infériorité en termes d'efficacité *versus* la forme comprimé (10 mg à 30 mg).

Le pourcentage estimé de patients présentant une récurrence avant la fin de la semaine 26 pour Abilify Maintena 400 mg/300 mg 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 400 mg/300 mg 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 400 mg/300 mg, aripiprazole oral 10 mg à 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 mg à 30 mg = aripiprazole oral ; ARIP IMD 50/25 mg = aripiprazole injectable à libération prolongée

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

Tableau 3 : Score PANSS total – Variations entre l'état initial et la semaine 38 - analyse avec imputation de la dernière observation reportée (*Last Observation Carried Forward* ou LOCF) : échantillon d'efficacité randomisé^{a, b}

| | Abilify Maintena 400 mg/300 mg (n = 263) | Aripiprazole oral 10 mg à 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 IM et phase en double aveugle contrôlée *versus* placebo. Les patients répondant aux critères de stabilisation orale pendant la phase de stabilisation orale ont été répartis pour recevoir Abilify Maintena 400 mg/300 mg en simple aveugle et ont commencé une phase de stabilisation par voie IM 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 400 mg/300 mg 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 400 mg/300 mg 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 400 mg/300 mg, contre une augmentation moyenne de $0,79$ ng/mL dans le groupe aripiprazole comprimés 10 mg 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 400 mg/300 mg, contre 3,5 % chez les patients sous comprimés de 10 mg 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 400 mg/300 mg, 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 400 mg/300 mg, contre 7,1 % chez les patients sous placebo.

Traitement aigu de la schizophrénie chez les adultes

L'efficacité d'Abilify Maintena 400 mg/300 mg 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 400 mg/300 mg ($n = 167$) 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 4 : 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 400 mg/300 mg a également montré une amélioration statistiquement significative des symptômes, représentée par la variation du score CGI-S sur l'échelle des impressions cliniques globales pour ce qui est de la sévérité (*Clinical Global Impressions – Severity*) entre l'inclusion et 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 400 mg/300 mg. 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 ≥ 7 % entre l'inclusion et la dernière visite (Semaine 12) était de 21,5 % pour Abilify Maintena 400 mg/300 mg comparé au placebo 8,5 %. L'akathisie était le symptôme EP le plus fréquemment observé (Abilify Maintena 400 mg/300 mg 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 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

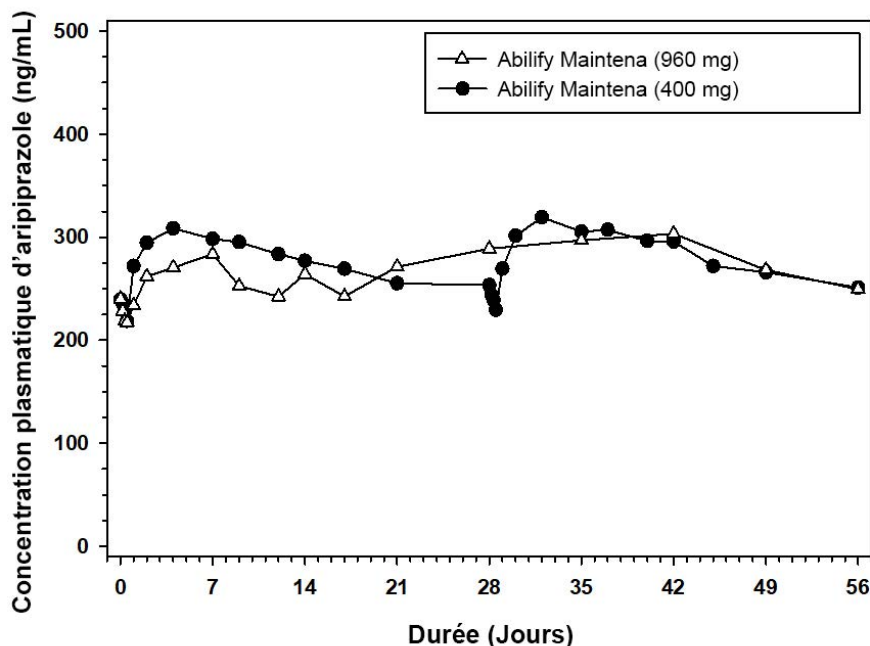
5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de l'aripiprazole après administration d'Abilify Maintena, présentés ci-dessous, sont basés sur l'administration dans le muscle fessier.

Par rapport à Abilify Maintena 400 mg/300 mg, Abilify Maintena 960 mg/720 mg fournit de l'aripiprazole sur une période de 2 mois. Des doses d'Abilify Maintena de 960 mg et 720 mg, administrées dans le muscle fessier, entraînent des plages d'exposition totale à l'aripiprazole comprises dans la plage d'exposition correspondant aux doses de 300 mg et 400 mg d'Abilify Maintena (administrées une fois par mois), respectivement. De plus, les concentrations plasmatiques maximales moyennes observées (C_{\max}) et les concentrations plasmatiques d'aripiprazole à la fin de l'intervalle posologique étaient similaires pour Abilify Maintena 960 mg/720 mg par rapport aux doses correspondantes d'Abilify Maintena 400 mg/300 mg (voir rubrique 5.1).

La concentration plasmatique moyenne d'aripiprazole en fonction du temps après la quatrième administration d'Abilify Maintena 960 mg ($n = 102$) ou les septième et huitième administrations d'Abilify Maintena 400 mg ($n = 93$) dans le muscle fessier de patients atteints de schizophrénie (et de trouble bipolaire I) est présentée à la figure 2.

Figure 2 : Concentrations plasmatiques moyennes d'aripiprazole après la quatrième administration d'Abilify Maintena 960 mg (C56) ou les septième et huitième administrations d'Abilify Maintena 400 mg



Absorption/Distribution

L'absorption de l'aripiprazole dans la circulation systémique est lente et prolongée après l'injection dans le muscle fessier en raison de la faible solubilité des particules d'aripiprazole. Le profil de libération de l'aripiprazole d'Abilify Maintena 960 mg/720 mg entraîne des concentrations plasmatiques stables pendant 2 mois après injection(s) dans le muscle fessier. Après administration d'une dose tous les 2 mois unique de 780 mg d'aripiprazole injectable à libération prolongée prêt à l'emploi, la libération de la substance active commence le Jour 1 et dure jusqu'à 34 semaines.

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 960 mg/720 mg, le métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, représente environ 30 % de l'ASC de l'aripiprazole dans le plasma.

Élimination

Après administration orale unique d'aripiprazole marqué au ^{14}C , environ 25 % et 55 % de la radioactivité administrée ont été retrouvés dans les urines et dans les selles, respectivement. 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

Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec Abilify Maintena dans des groupes de patients particuliers.

Métaboliseurs lents pour le CYP2D6

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, les concentrations plasmatiques d'aripiprazole sont environ 2 fois plus élevées chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 que chez les métaboliseurs normaux du CYP2D6 (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 de l'aripiprazole 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 de l'aripiprazole 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 de la substance active), 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, du potentiel cancérigène et de toxicité sur la reproduction et le développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aripiprazole oral

Pour l'aripiprazole administré par voie orale, 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, indiquant que ces effets étaient limités ou sans pertinence pour

l'utilisation clinique. Ces effets comprenaient une toxicité corticosurrénalienne dépendante de la dose 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 tumorigène chez la rate était environ 7 fois supérieure à l'exposition chez l'homme à la dose recommandée.

Une autre constatation a été une lithiase biliaire résultant de la précipitation de dérivés sulfoconjugués des métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans la bile de singes après administration orale répétée de doses allant de 25 mg/kg/jour 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 des rats et des chiens juvéniles, le profil toxicologique de l'aripiprazole était comparable à celui observé chez les animaux adultes, 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 chez l'homme. L'aripiprazole n'a pas altéré la fertilité dans les études de toxicité de la reproduction.

Une toxicité sur le développement, comprenant un retard de l'ossification fœtale dépendant de la dose, 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

Carmellose sodique
Macrogol
Povidone (E1201)
Chlorure de sodium
Dihydrogénophosphate de sodium monohydraté (E339)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) (E524)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie (copolymère d'oléfine cyclique) avec un bouchon-piston et un capuchon protecteur en bromobutyle, et une tige de piston et une collerette en polypropylène.

Abilify Maintena 720 mg suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

Chaque boîte de 720 mg contient une seringue préremplie et deux aiguilles de sécurité stériles : une aiguille de calibre 22 de 38 mm (1,5 pouce) et une aiguille de calibre 21 de 51 mm (2 pouces).

Abilify Maintena 960 mg suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

Chaque boîte de 960 mg contient une seringue préremplie et deux aiguilles de sécurité stériles : une aiguille de calibre 22 de 38 mm (1,5 pouce) et une aiguille de calibre 21 de 51 mm (2 pouces).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tapoter la seringue dans la main au moins 10 fois. Après l'avoir tapotée, agiter vigoureusement la seringue pendant au moins 10 secondes.

Administration dans le muscle fessier

L'aiguille recommandée pour l'administration dans le muscle fessier est une aiguille de sécurité stérile de calibre 22 de 38 mm (1,5 pouce) ; pour les patients obèses (indice de masse corporelle > 28 kg/m²), une aiguille de sécurité stérile de calibre 21 de 51 mm (2 pouces) doit être utilisée.

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 960 mg/720 mg 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 720 mg suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

EU/1/13/882/009

Abilify Maintena 960 mg suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

EU/1/13/882/010

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

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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 RESPONSABLE 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 RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Abilify Maintena 300 mg/400 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

H. Lundbeck A/S
Ottliavej 9
DK 2500 Valby
Danemark

Abilify Maintena 300 mg/400 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue pré-remplie

H. Lundbeck A/S
Ottliavej 9
DK 2500 Valby
Danemark

Elaiapharm
2881 Route des Crêtes Z.I Les Bouillides Sophia Antipolis
06550 Valbonne
France

Abilify Maintena 720 mg/960 mg suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

Elaiapharm
2881 Route des Crêtes Z.I Les Bouillides Sophia Antipolis
06550 Valbonne
France

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 (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées 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 de pharmacovigilance 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 :

- à 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

Boîte extérieure

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 300 mg d'aripiprazole.
Après reconstitution, chaque millilitre (mL) de suspension contient 200 mg d'aripiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre

Carmellose sodique, mannitol, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydroxyde de sodium

Solvant

Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Un flacon de poudre

Un flacon de solvant de 2 mL

Deux seringues stériles dont une seringue avec aiguille pour reconstitution

Trois aiguilles hypodermiques de sécurité

Un adaptateur de flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Pour utilisation intramusculaire uniquement



À administrer une fois par mois

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

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

Conservation après reconstitution : 4 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas conserver la suspension reconstituée dans la seringue.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas congeler.

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

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

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

Titulaire de l'AMM :
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Pays-Bas

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

EU/1/13/882/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage extérieur du conditionnement multiple (avec blue box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 300 mg d'aripiprazole.
Après reconstitution, chaque millilitre (mL) de suspension contient 200 mg d'aripiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre

Carmellose sodique, mannitol, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydroxyde de sodium

Solvant

Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Emballage groupé : trois boîtes individuelles, chacune contenant :

Un flacon de poudre

Un flacon de solvant de 2 mL

Deux seringues stériles dont une seringue avec aiguille pour reconstitution

Trois aiguilles hypodermiques de sécurité

Un adaptateur de flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Pour utilisation intramusculaire uniquement



À administrer une fois par mois

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

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

Conservation après reconstitution : 4 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas conserver la suspension reconstituée dans la seringue.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas congeler.

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

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

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

Titulaire de l'AMM :
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Pays-Bas

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

EU/1/13/882/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte intérieure du conditionnement multiple (sans blue box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 300 mg d'aripiprazole.
Après reconstitution, chaque millilitre (mL) de suspension contient 200 mg d'aripiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre

Carmellose sodique, mannitol, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydroxyde de sodium

Solvant

Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Emballage individuel contenant :

Un flacon de poudre

Un flacon de solvant de 2 mL

Deux seringues stériles dont une seringue avec aiguille pour reconstitution

Trois aiguilles hypodermiques de sécurité

Un adaptateur de flacon

Composante d'un emballage groupé, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Pour utilisation intramusculaire uniquement



À administrer une fois par mois

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

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

Conservation après reconstitution : 4 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas conserver la suspension reconstituée dans la seringue.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas congeler.

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

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

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

Titulaire de l'AMM :
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Pays-Bas

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

EU/1/13/882/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

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

Flacon de poudre 300 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Abilify Maintena 300 mg poudre pour injection à libération prolongée
aripiprazole
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

300 mg

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte extérieure

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 400 mg d'aripiprazole.
Après reconstitution, chaque millilitre (mL) de suspension contient 200 mg d'aripiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre

Carmellose sodique, mannitol, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydroxyde de sodium

Solvant

Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Un flacon de poudre

Un flacon de solvant de 2 mL

Deux seringues stériles dont une seringue avec aiguille pour reconstitution

Trois aiguilles hypodermiques de sécurité

Un adaptateur de flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Pour utilisation intramusculaire uniquement



À administrer une fois par mois

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

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

Conservation après reconstitution : 4 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas conserver la suspension reconstituée dans la seringue.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas congeler.

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

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

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

Titulaire de l'AMM :
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Pays-Bas

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

EU/1/13/882/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage extérieur du conditionnement multiple (avec boîte bleue)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 400 mg d'aripiprazole.
Après reconstitution, chaque millilitre (mL) de suspension contient 200 mg d'aripiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre

Carmellose sodique, mannitol, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydroxyde de sodium

Solvant

Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Emballage groupé : trois boîtes individuelles, chacune contenant :

Un flacon de poudre

Un flacon de solvant de 2 mL

Deux seringues stériles dont une seringue avec aiguille pour reconstitution

Trois aiguilles hypodermiques de sécurité

Un adaptateur de flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Pour utilisation intramusculaire uniquement



À administrer une fois par mois

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

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

Conservation après reconstitution : 4 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas conserver la suspension reconstituée dans la seringue.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas congeler.

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

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

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

Titulaire de l'AMM :
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Pays-Bas

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

EU/1/13/882/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte intérieure du conditionnement multiple (sans boîte bleue)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 400 mg d'aripiprazole.
Après reconstitution, chaque millilitre (mL) de suspension contient 200 mg d'aripiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre

Carmellose sodique, mannitol, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydroxyde de sodium

Solvant

Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Emballage individuel contenant :

Un flacon de poudre

Un flacon de solvant de 2 mL

Deux seringues stériles dont une seringue avec aiguille pour reconstitution

Trois aiguilles hypodermiques de sécurité

Un adaptateur de flacon

Composante d'un emballage groupé, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Pour utilisation intramusculaire uniquement



À administrer une fois par mois

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

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

Conservation après reconstitution : 4 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas conserver la suspension reconstituée dans la seringue.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas congeler.

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

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

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

Titulaire de l'AMM :
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Pays-Bas

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

EU/1/13/882/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

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

Flacon de poudre 400 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Abilify Maintena 400 mg poudre pour injection à libération prolongée
aripiprazole
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

400 mg

6. AUTRES

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

Flacon de solvant

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour Abilify Maintena
Eau pour préparations injectables

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 mL

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte extérieure

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 300 mg d'aripiprazole.
Après reconstitution, chaque millilitre (mL) de suspension contient 200 mg d'aripiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre

Carmellose sodique, mannitol, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydroxyde de sodium

Solvant

Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Une seringue préremplie contenant la poudre dans le compartiment avant et le solvant dans le compartiment arrière.

Trois aiguilles hypodermiques de sécurité

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Pour utilisation intramusculaire uniquement



À administrer une fois par mois

Agiter vigoureusement la seringue de manière verticale pendant 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.

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

Conservation après reconstitution : 2 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas congeler.

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

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

Éliminer de façon appropriée la seringue préremplie et les aiguilles.

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

Titulaire de l'AMM :
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Pays-Bas

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

EU/1/13/882/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage extérieur du conditionnement multiple (avec blue box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 300 mg d'aripiprazole.
Après reconstitution, chaque millilitre (mL) de suspension contient 200 mg d'aripiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre

Carmellose sodique, mannitol, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydroxyde de sodium

Solvant

Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Emballage groupé : trois boîtes individuelles, chacune contenant :

Une seringue préremplie contenant la poudre dans le compartiment avant et le solvant dans le compartiment arrière.

Trois aiguilles hypodermiques de sécurité

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Pour utilisation intramusculaire uniquement



À administrer une fois par mois

Agiter vigoureusement la seringue de manière verticale pendant 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.

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

Conservation après reconstitution : 2 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas congeler.

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

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

Éliminer de façon appropriée la seringue préremplie et les aiguilles.

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

Titulaire de l'AMM :
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Pays-Bas

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

EU/1/13/882/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte intérieure du conditionnement multiple (sans blue box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 300 mg d'aripiprazole.
Après reconstitution, chaque millilitre (mL) de suspension contient 200 mg d'aripiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre

Carmellose sodique, mannitol, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydroxyde de sodium

Solvant

Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Emballage individuel contenant :

Une seringue préremplie contenant la poudre dans le compartiment avant et le solvant dans le compartiment arrière.

Trois aiguilles hypodermiques de sécurité

Composante d'un emballage groupé, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Pour utilisation intramusculaire uniquement



À administrer une fois par mois

Agiter vigoureusement la seringue de manière verticale pendant 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.

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

Conservation après reconstitution : 2 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas congeler.

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

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

Éliminer de façon appropriée la seringue préremplie et les aiguilles.

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

Titulaire de l'AMM :
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Pays-Bas

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

EU/1/13/882/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

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

Seringue préremplie - 300 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Abilify Maintena 300 mg injection, à libération prolongée
aripiprazole
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

300 mg

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte extérieure

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 400 mg d'aripiprazole.
Après reconstitution, chaque millilitre (mL) de suspension contient 200 mg d'aripiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre

Carmellose sodique, mannitol, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydroxyde de sodium

Solvant

Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Une seringue préremplie contenant la poudre dans le compartiment avant et le solvant dans le compartiment arrière.

Trois aiguilles hypodermiques de sécurité

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Pour utilisation intramusculaire uniquement



À administrer une fois par mois

Agiter vigoureusement la seringue de manière verticale pendant 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.

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

Conservation après reconstitution : 2 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas congeler.

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

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

Éliminer de façon appropriée la seringue préremplie et les aiguilles.

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

Titulaire de l'AMM :
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Pays-Bas

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

EU/1/13/882/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage extérieur (avec blue box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 400 mg d'aripiprazole.
Après reconstitution, chaque millilitre (mL) de suspension contient 200 mg d'aripiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre

Carmellose sodique, mannitol, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydroxyde de sodium

Solvant

Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Emballage groupé : trois boîtes individuelles, chacune contenant :

Une seringue préremplie contenant la poudre dans le compartiment avant et le solvant dans le compartiment arrière.

Trois aiguilles hypodermiques de sécurité

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Pour utilisation intramusculaire uniquement



À administrer une fois par mois

Agiter vigoureusement la seringue de manière verticale pendant 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.

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

Conservation après reconstitution : 2 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas congeler.

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

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

Éliminer de façon appropriée la seringue préremplie et les aiguilles.

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

Titulaire de l'AMM :
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Pays-Bas

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

EU/1/13/882/008

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte intérieure (sans blue box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 400 mg d'aripiprazole.
Après reconstitution, chaque millilitre (mL) de suspension contient 200 mg d'aripiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre

Carmellose sodique, mannitol, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydroxyde de sodium

Solvant

Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Emballage individuel contenant :

Une seringue préremplie contenant la poudre dans le compartiment avant et le solvant dans le compartiment arrière.

Trois aiguilles hypodermiques de sécurité

Composante d'un emballage groupé, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Pour utilisation intramusculaire uniquement



À administrer une fois par mois

Agiter vigoureusement la seringue de manière verticale pendant 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.

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

Conservation après reconstitution : 2 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas congeler.

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

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

Éliminer de façon appropriée la seringue préremplie et les aiguilles.

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

Titulaire de l'AMM :
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Pays-Bas

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

EU/1/13/882/008

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

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

Seringue préremplie - 400 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Abilify Maintena 400 mg injection, à libération prolongée
aripiprazole
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

400 mg

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte extérieure – 720 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Abilify Maintena 720 mg suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie
aripiprazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 720 mg d'aripiprazole dans 2,4 mL (300 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Carmellose sodique, macrogol 400, povidone K17, chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

1 seringue pré-remplie
2 aiguilles de sécurité stériles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intramusculaire



Administrer une fois tous les 2 mois.
Tapoter la seringue dans la main au moins 10 fois. Après l'avoir tapotée, agiter vigoureusement la seringue pendant au moins 10 secondes.

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

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

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

EU/1/13/882/009

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Une justification de ne pas inclure l'information en Braille est incluse dans le module 1.3.6 ..

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

Seringue préremplie - 720 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Abilify Maintena 720 mg injection, à libération prolongée
aripiprazole
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

720 mg/2,4 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte extérieure – 960 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Abilify Maintena 960 mg suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie
aripiprazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 960 mg d'aripiprazole dans 3,2 mL (300 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Carmellose sodique, macrogol 400, povidone K17, chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

1 seringue pré-remplie
2 aiguilles de sécurité stériles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intramusculaire



Administrer une fois tous les 2 mois.
Tapoter la seringue dans la main au moins 10 fois. Après l'avoir tapotée, agiter vigoureusement la seringue pendant au moins 10 secondes.

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

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

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

EU/1/13/882/010

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Une justification de ne pas inclure l'information en Braille est incluse dans le module 1.3.6.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

Seringue préremplie - 960 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Abilify Maintena 960 mg injection, à libération prolongée
aripiprazole
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

960 mg/3,2 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

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
aripiprazole

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Abilify Maintena et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'Abilify Maintena vous soit administré
3. Comment Abilify Maintena est administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Abilify Maintena
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Abilify Maintena et dans quel cas est-il utilisé ?

Abilify Maintena contient la substance active aripiprazole dans un flacon. L'aripiprazole appartient à une classe de médicaments appelés antipsychotiques. Abilify Maintena est utilisé pour traiter la schizophrénie, une maladie caractérisée par des symptômes tels que le fait d'entendre, de voir ou de ressentir des choses qui n'existent pas, d'avoir des soupçons, des convictions fausses, des paroles incohérentes et de présenter un retrait comportemental et affectif. Les personnes atteintes de cette maladie peuvent également se sentir déprimées, coupables, anxieuses ou tendues.

Abilify Maintena est destiné aux patients adultes atteints de schizophrénie suffisamment stabilisés pendant le traitement par aripiprazole pris par voie orale.

2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'Abilify Maintena vous soit administré ?

N'utilisez jamais Abilify Maintena

- 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 ou infirmier/ère avant de recevoir Abilify Maintena.

Des idées et des comportements suicidaires ont été rapportés pendant le traitement avec ce médicament. Informez immédiatement votre médecin si vous avez des pensées suicidaires ou si vous voulez vous faire du mal avant de recevoir ou après avoir reçu Abilify Maintena.

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

- état d'agitation aiguë ou état psychotique grave
- problèmes cardiaques ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC), en particulier si vous savez que vous avez d'autres facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral (AVC)
- 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 du visage
- si vous éprouvez une combinaison de fièvre, de transpiration, de respiration accélérée, de raideur musculaire et d'endormissement ou de somnolence (pouvant être des signes d'un syndrome malin des neuroleptiques)
- démence (perte de mémoire et d'autres capacités mentales) en particulier si vous êtes âgé
- 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
- battements cardiaques irréguliers ou si quelqu'un d'autre dans votre famille a des antécédents de battements cardiaques irréguliers (y compris ce que l'on appelle un allongement de l'intervalle QT observé sur l'ECG)
- caillots sanguins ou antécédents familiaux de caillots sanguins, car les antipsychotiques ont été associés à la formation de caillots sanguins
- difficultés de déglutition
- antécédents de paris (jeux) excessifs
- troubles hépatiques sévères.

Si vous constatez une prise de poids, des mouvements anormaux, une envie de dormir gênant vos activités quotidiennes habituelles, si vous rencontrez des difficultés pour avaler ou si vous présentez des symptômes allergiques, prévenez immédiatement votre médecin.

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.

Ce médicament 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 si vous êtes dans un état de faiblesse physique et/ou psychologique.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. On ignore s'il est sûr et efficace chez ces patients.

Autres médicaments et Abilify Maintena

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Médicaments réduisant la pression artérielle : Abilify Maintena peut augmenter l'effet des médicaments utilisés pour réduire la pression artérielle. N'oubliez pas d'informer votre médecin si vous prenez un médicament contre l'hypertension artérielle.

Si Abilify Maintena vous est administré alors que vous prenez d'autres médicaments, le médecin devra peut-être modifier la dose d'Abilify Maintena ou des autres médicaments. 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, millepertuis)
- médicaments antifongiques (tels que l'itraconazole)
- kétoconazole (utilisé pour traiter le syndrome de Cushing lorsque l'organisme produit un excès de cortisol)
- 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)
- médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

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

Abilify Maintena avec de l'alcool

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 envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant l'administration de ce médicament.

Abilify Maintena ne doit pas vous être administré si vous êtes enceinte, sauf si vous en avez parlé avec votre médecin. Vous devez informer votre médecin le plus rapidement possible si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous envisagez une grossesse.

Les symptômes suivants peuvent survenir chez les nouveau-nés de mères ayant reçu Abilify Maintena pendant les trois derniers mois de leur grossesse (le dernier trimestre) : tremblements, raideur et/ou faiblesse musculaire, somnolence, agitation, troubles respiratoires et difficultés à s'alimenter.

Si votre bébé développe l'un de ces symptômes, vous devez contacter votre médecin.

Si vous êtes traitée par Abilify Maintena, 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 Abilify Maintena.

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.

Abilify Maintena contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment Abilify Maintena est administré ?

Abilify Maintena se présente sous la forme d'une poudre avec laquelle votre médecin ou infirmier/ère reconstituera une suspension.

Votre médecin décidera de la dose d'Abilify Maintena dont vous avez besoin. La dose initiale recommandée est de 400 mg, à moins que votre médecin ne décide de vous administrer une dose initiale ou d'entretien inférieure.

Le traitement par Abilify Maintena peut être instauré de deux manières différentes. Votre médecin décidera laquelle vous convient le mieux.

- Si vous recevez une injection d'Abilify Maintena le premier jour, le traitement avec aripiprazole par voie orale sera poursuivi pendant 14 jours après la première injection.
- Si vous recevez deux injections d'Abilify Maintena le premier jour, vous prendrez également un comprimé d'aripiprazole par voie orale lors de cette visite.

Par la suite, le traitement sera administré par des injections d'Abilify Maintena, sauf indication contraire de votre médecin.

Votre médecin vous l'administrera chaque mois en une seule injection dans le muscle fessier ou deltoïde (la fesse ou l'épaule). Il se peut que vous ressentiez une légère douleur pendant l'injection. Votre médecin alternera les injections entre les côtés droit et gauche. Les injections ne seront pas administrées par voie intraveineuse.

Si vous avez reçu plus d'Abilify Maintena que vous n'auriez dû

Ce médicament vous sera administré sous contrôle médical ; il est donc peu probable que vous receviez une dose trop forte. Si vous voyez plusieurs médecins, il est important de leur dire que vous recevez Abilify Maintena.

Des patients ayant reçu une quantité trop importante de ce médicament 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 manquez une injection d'Abilify Maintena

Il est important de ne pas manquer les doses programmées. Vous devez recevoir une injection tous les mois, avec un intervalle minimal de 26 jours entre deux injections. Si vous manquez une injection, contactez votre médecin pour programmer l'injection suivante dès que possible.

Si vous cessez de recevoir Abilify Maintena

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

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, posez-les à votre médecin ou votre infirmier/ère.

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 graves

Prévenez votre médecin immédiatement si vous ressentez l'un des effets indésirables graves suivants :

- association des symptômes suivants, quels qu'ils soient : somnolence excessive, étourdissements, confusion, désorientation, difficultés à parler, difficultés à marcher, raideur musculaire ou tremblements, fièvre, faiblesse, irritabilité, agressivité, anxiété, augmentation de la pression artérielle ou convulsions pouvant entraîner une perte de conscience.
- mouvements anormaux, principalement du visage ou de la bouche, votre médecin pourra alors décider de diminuer la dose.
- si vous ressentez des symptômes tels que gonflement, douleur et rougeur d'une jambe : ils peuvent être le signe d'un caillot sanguin, susceptible de se déplacer dans les vaisseaux sanguins jusqu'aux poumons et de provoquer une douleur thoracique et des difficultés à respirer. Si vous remarquez un de ces symptômes, consultez immédiatement un médecin.
- association de fièvre, respiration rapide, transpiration, raideur musculaire et somnolence ou endormissement, qui peut être un signe d'une affection appelée syndrome malin des neuroleptiques (SMN).
- soif inhabituelle, besoin d'uriner plus fréquemment que d'habitude, sensation de faim importante, sensation de faiblesse ou de fatigue, mal au cœur, confusion ou odeur fruitée de l'haleine, qui peuvent être un signe de diabète.
- pensées, idées ou comportements suicidaires, envies de se faire du mal.

Les effets indésirables ci-dessous peuvent également survenir chez les patients recevant Abilify Maintena.

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère si vous présentez l'un de ces effets indésirables :

Effets indésirables fréquents (susceptibles d'affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- prise de poids
- diabète
- perte de poids
- agitation
- anxiété
- incapacité à rester immobile, difficultés à rester assis sans bouger
- troubles du sommeil (insomnie)
- résistance saccadée aux mouvements passifs lorsque les muscles se tendent et se détendent, augmentation anormale du tonus musculaire, mouvements corporels lents
- akathisie (sensation inconfortable d'agitation interne et un besoin irrésistible de bouger constamment)
- tremblements

- mouvements brefs incontrôlables, mouvements saccadés ou convulsifs
- variation du niveau de la vigilance, somnolence
- envie de dormir
- étourdissements
- maux de tête
- bouche sèche
- raideur musculaire
- incapacité d'avoir ou de maintenir une érection pendant les rapports sexuels
- douleur au site d'injection, induration de la peau au site d'injection
- faiblesse, perte de force ou fatigue extrême
- lors des tests sanguins, votre médecin pourrait trouver des quantités plus élevées de créatine phosphokinase dans votre sang (enzyme importante pour la fonction musculaire).

Effets indésirables peu fréquents (susceptibles d'affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- taux faible d'un type spécifique de globules blancs (neutropénie), d'hémoglobine ou de globules rouges, taux faible de plaquettes
- réactions allergiques (hypersensibilité)
- diminution ou augmentation de taux sanguins de l'hormone prolactine
- augmentation du taux de sucre dans le sang
- augmentation du taux sanguin de lipides (cholestérol, triglycérides) ou baisse du taux de cholestérol, baisse du taux de triglycérides
- augmentation du taux d'insuline, une hormone qui régule le taux de sucre dans le sang
- augmentation ou diminution de l'appétit
- idées suicidaires
- troubles mentaux caractérisés par une réduction ou une perte du contact avec la réalité
- hallucinations
- délire
- augmentation de l'intérêt porté au sexe
- réaction de panique
- dépression
- labilité affective (brusques sautes d'humeur)
- état d'indifférence avec absence d'émotions, sentiment d'inconfort émotionnel et mental
- troubles du sommeil
- grincement ou serrage des dents
- désir sexuel diminué (libido diminuée)
- altération de l'humeur
- problèmes musculaires
- mouvements musculaires incontrôlables tels que grimaces, claquements des lèvres et mouvements de la langue. Ils se manifestent généralement d'abord au niveau du visage et de la bouche, mais peuvent affecter d'autres parties du corps. Ils peuvent être des signes d'une affection appelée « dyskinésie tardive »
- parkinsonisme - état pathologique avec de nombreux symptômes tels que mouvements lents ou ralenti, lenteur de la pensée, mouvements saccadés lors de la flexion des membres (phénomène de la roue dentée), démarche traînante ou démarche à petits pas, tremblements, peu ou pas d'expression faciale, raideur musculaire, écoulement de salive
- problèmes dans les mouvements
- agitation extrême et impatience des membres inférieurs
- altération du goût et de l'odorat
- fixation du globe oculaire dans une position
- vision trouble
- douleur oculaire
- vision double
- sensibilité de l'œil à la lumière
- battements anormaux du cœur, rythme cardiaque lent ou rapide, conduction électrique cardiaque anormale, tracé anormal de l'activité électrique du cœur (ECG)
- tension artérielle élevée

- étourdissements au passage de la position couchée ou assise à la position debout en raison d'une chute de la tension artérielle
- toux
- hoquet
- maladie de reflux gastro-œsophagien. Quantité excessive de suc gastrique refluant (reflux) dans l'œsophage (œsophage ou tube digestif, qui va de la bouche à l'estomac, par lequel passent les aliments), provoquant des brûlures d'estomac et pouvant endommager l'œsophage.
- brûlures d'estomac
- vomissements
- diarrhées
- malaise
- maux d'estomac
- gêne de l'estomac
- constipation
- selles fréquentes
- bave, salivation anormale
- chute anormale de cheveux
- acné, rougeur cutanée inhabituelle du nez et des joues, eczéma, durcissement de la peau
- rigidité musculaire, spasmes musculaires, brèves contractions musculaires, raideur musculaire, douleurs musculaires (myalgie), douleurs dans les membres
- douleurs articulaires (arthralgie), mal au dos (dorsalgie), réduction de l'amplitude articulaire, raideur du cou, ouverture réduite de la bouche
- calculs rénaux, sucre (glucose) dans les urines
- écoulement spontané de lait des seins (galactorrhée)
- grossissement des seins chez l'homme, sensibilité mammaire, sécheresse vaginale
- fièvre
- perte de force
- troubles de la démarche
- gêne thoracique
- réactions au point d'injection telles que rougeurs, gonflement, gêne et démangeaisons
- soif
- indolence
- le bilan hépatique peut montrer des valeurs anormales
- durant les analyses, votre médecin pourrait trouver
 - des quantités trop élevées d'enzymes hépatiques
 - des quantités trop élevées d'alanine-aminotransférase
 - des quantités trop élevées de gamma glutamyl-transférase
 - des quantités trop élevées de bilirubine dans le sang
 - des quantités trop élevées d'aspartate-aminotransférase
 - des quantités trop élevées ou trop faibles de glucose dans le sang
 - des quantités trop élevées d'hémoglobine glycosylée
 - des quantités trop faibles de cholestérol dans le sang
 - des quantités trop faibles de triglycérides dans le sang
 - un tour de taille trop élevé.

Les effets indésirables suivants ont été signalés depuis la commercialisation de médicaments contenant la même substance active et pris par voie orale, mais la fréquence de leur apparition n'est pas connue (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- taux faible de globules blancs
- réaction allergique (par exemple, gonflement de la bouche, de la langue, du visage et de la gorge, démangeaisons, urticaire), éruption cutanée
- battements anormaux du cœur, mort subite inexplicquée, crise cardiaque
- acidocétose diabétique (cétones dans le sang et l'urine) ou coma
- perte d'appétit (anorexie), difficultés à avaler
- faible taux sanguin du sodium
- suicide et tentative de suicide

- 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)
 - 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.

- nervosité
- agressivité
- syndrome malin des neuroleptiques (un syndrome avec symptômes tels que fièvre, raideur musculaire, respiration accélérée, transpiration, diminution de la conscience et changements soudains de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque)
- convulsions (crises épileptiques)
- syndrome sérotoninergique (une réaction pouvant se manifester par : sentiment de grande joie, somnolence, maladresse, agitation, sensation d'ébriété, fièvre, transpiration ou rigidité musculaire)
- troubles du langage
- problèmes cardiaques, y compris torsades de pointes, arrêt cardiaque, irrégularités du rythme cardiaque pouvant être dues à des stimulations nerveuses anormales du cœur, anomalies sur les tracés d'ECG comme un allongement du QT
- évanouissements
- symptômes liés à la présence de caillots sanguins dans les veines, en particulier dans les jambes (symptômes incluant gonflement, douleur et rougeur des jambes), qui peuvent diffuser à travers les vaisseaux sanguins jusqu'aux poumons et provoquer des douleurs thoraciques et des difficultés respiratoires
- spasmes des muscles du larynx
- inhalation accidentelle d'aliments avec risque de pneumonie (infection pulmonaire)
- inflammation du pancréas
- difficultés à avaler
- insuffisance hépatique
- jaunisse (jaunissement de la peau et de la partie blanche des yeux)
- inflammation du foie
- éruption cutanée
- sensibilité de la peau à la lumière
- transpiration excessive
- réactions allergiques graves telles qu'une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS). Le syndrome DRESS débute par des symptômes ressemblant à la grippe et un rash sur le visage, puis sur tout le corps, avec élévation de la température, gonflement des ganglions lymphatiques, accroissement du taux des enzymes du foie dans le sang et augmentation d'un type de globules blancs (éosinophilie).
- faiblesse musculaire, sensibilité ou douleur et, en particulier si, au même moment, vous ne vous sentez pas bien, avez une température élevée ou les urines foncées. Ils peuvent être causés par une dégradation musculaire anormale qui peut mettre la vie en péril et entraîner des problèmes rénaux (une pathologie appelée rhabdomyolyse).
- difficulté à uriner
- perte involontaire d'urine (incontinence)
- symptômes de sevrage médicamenteux chez le nouveau-né
- érection prolongée et/ou douloureuse
- difficulté à contrôler la température corporelle ou température excessive
- douleurs dans la poitrine
- gonflement des mains, des chevilles ou des pieds

- durant les analyses, votre médecin pourrait trouver
 - des quantités trop élevées de phosphatase alcaline
 - des résultats fluctuants pendant les tests pour mesurer le glucose dans le sang.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. 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 Abilify Maintena

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 l'emballage et le flacon. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne pas congeler.

La suspension reconstituée doit être utilisée immédiatement mais peut être conservée dans le flacon pendant 4 heures maximum à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas conserver la suspension reconstituée dans la seringue.

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 Abilify Maintena

- La substance active est l'aripiprazole.
Chaque flacon contient 300 mg d'aripiprazole.
Après reconstitution, chaque mL de suspension contient 200 mg d'aripiprazole.
Chaque flacon contient 400 mg d'aripiprazole.
Après reconstitution, chaque mL de suspension contient 200 mg d'aripiprazole.
- Les autres composants sont les suivants :
Poudre
Carmellose sodique, mannitol (E421), dihydrogénophosphate de sodium monohydraté (E339), hydroxyde de sodium (E254)
Solvant
Eau pour préparations injectables

Comment se présente Abilify Maintena et contenu de l'emballage extérieur

Abilify Maintena est une poudre et un solvant pour suspension injectable à libération prolongée.

Abilify Maintena se présente sous la forme d'une poudre de couleur blanche à blanc cassé dans un flacon en verre transparent. Votre médecin ou infirmier/ère la reconstituera en suspension en utilisant le solvant (la solution transparente) pour Abilify Maintena contenu dans le flacon en verre ; la suspension sera administrée en injection.

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.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9, 2500 Valby
Danemark

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

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 535 79 79

Lietuva

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: +359 2 962 4696

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 535 79 79

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: +420 225 275 600

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Malte

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 69 1700860

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Eesti

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

España

Otsuka Pharmaceutical S.A.
Tel: +34 93 208 10 20

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: +48 22 626 93 00

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

Hrvatska

Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: +385 1 644 82 63

Irlande

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 1 468 9800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l
Tel: +39 02 00 63 27 10

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Romania SRL
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

United Kingdom (Northern Ireland)

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

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>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

INSTRUCTIONS À L'ATTENTION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

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

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
aripiprazole

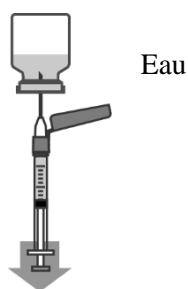
Étape 1 : Préparation préalable à la reconstitution de la poudre.

Disposer et vérifier la présence des éléments énumérés ci-dessous :

- Notice d'Abilify Maintena et Instructions à l'attention des professionnels de santé
- Flacon de poudre
- Flacon de solvant de 2 mL
- **Important** : le flacon de solvant contient un surplus de produit.
- Une seringue Luer Lock de 3 mL avec aiguille hypodermique de sécurité 21 gauge de 38 mm préfixée et un dispositif de protection de l'aiguille
- Une seringue jetable de 3 mL avec embout Luer Lock
- Un adaptateur de flacon
- Une aiguille hypodermique de sécurité 23 gauge de 25 mm munie d'un dispositif de protection
- Une aiguille hypodermique de sécurité 22 gauge de 38 mm munie d'un dispositif de protection
- Une aiguille hypodermique de sécurité 21 gauge de 51 mm munie d'un dispositif de protection
- Instructions relatives aux seringues et aiguilles

Étape 2 : Reconstitution de la poudre

- a) Enlever les capsules des flacons de solvant et de poudre et essuyer la partie supérieure des flacons avec un tampon stérile imbibé d'alcool.
- b) Utiliser la seringue avec l'aiguille préfixée pour aspirer le volume prédéfini de solvant du flacon de solvant dans la seringue.
Flacon de 300 mg :
Ajouter 1,5 mL de solvant pour reconstituer la poudre
Flacon de 400 mg :
Ajouter 1,9 mL de solvant pour reconstituer la poudre
Une petite quantité de solvant résiduel restera dans le flacon après le retrait. Tout surplus doit être éliminé.



- c) Injecter lentement le solvant dans le flacon contenant la poudre.

- d) Enlever l'air pour équilibrer la pression dans le flacon en tirant légèrement sur le piston.



- e) Enlever ensuite l'aiguille du flacon.
Mettre en place le dispositif de protection de l'aiguille à l'aide d'une seule main.
Appuyer doucement la gaine contre une surface plate jusqu'à ce que l'aiguille soit fermement engagée dans la gaine de protection.
Vérifier visuellement que l'aiguille est complètement engagée dans la gaine de protection et l'éliminer.



Couvrir



Éliminer

- f) Agiter vigoureusement le flacon pendant au moins 30 secondes jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène.



- g) Vérifier visuellement la suspension reconstituée pour rechercher l'absence de particules et de décoloration avant l'administration. Le médicament reconstitué est une suspension liquide de couleur blanc à blanc cassé. Ne pas utiliser si la suspension reconstituée contient des particules ou présente une décoloration quelconque.
- h) Si l'injection n'est pas pratiquée immédiatement après la reconstitution, conserver le flacon à une température inférieure à 25 °C pendant 4 heures maximum et l'agiter vigoureusement pendant au moins 60 secondes pour remettre son contenu en suspension avant l'injection.
- i) Ne pas conserver la suspension reconstituée dans la seringue.

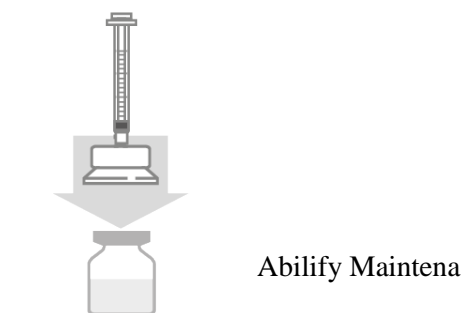
Étape 3 : Préparation avant injection

- a) Retirer le couvercle de l'emballage en y laissant l'adaptateur.

- b) En utilisant l'emballage de l'adaptateur du flacon pour manipuler celui-ci, fixer la seringue Luer Lock pré-emballée à l'adaptateur du flacon.



- c) Utiliser la seringue Luer Lock pour retirer l'adaptateur du flacon de son emballage et jeter cet emballage. Ne toucher à aucun moment l'embout à pointe de l'adaptateur.



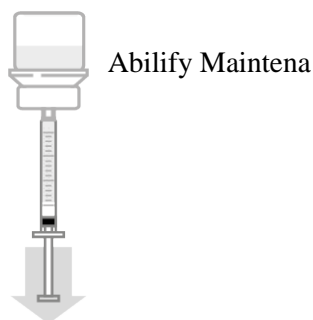
- d) Déterminer le volume recommandé pour l'injection.

| Abilify Maintena flacon de 300 mg | |
|--|-------------------|
| Dose | Volume à injecter |
| --- | --- |
| 300 mg | 1,5 mL |
| 200 mg | 1,0 mL |
| 160 mg | 0,8 mL |

| Abilify Maintena flacon de 400 mg | |
|--|-------------------|
| Dose | Volume à injecter |
| 400 mg | 2,0 mL |
| 300 mg | 1,5 mL |
| 200 mg | 1,0 mL |
| 160 mg | 0,8 mL |

- e) Essuyer la partie supérieure du flacon de suspension reconstituée avec un tampon stérile imbibé d'alcool.
- f) Placer et maintenir le flacon de suspension reconstituée sur une surface dure. Fixer l'ensemble adaptateur-seringue au flacon en tenant la partie extérieure de l'adaptateur et en poussant fermement la pointe de l'adaptateur dans le bouchon en caoutchouc, jusqu'à ce qu'un déclic indique que l'adaptateur est enclenché.

- g) Aspirer lentement le volume recommandé du flacon dans la seringue Luer Lock de façon à pouvoir l'injecter.
Une petite quantité de produit en surplus restera dans le flacon.

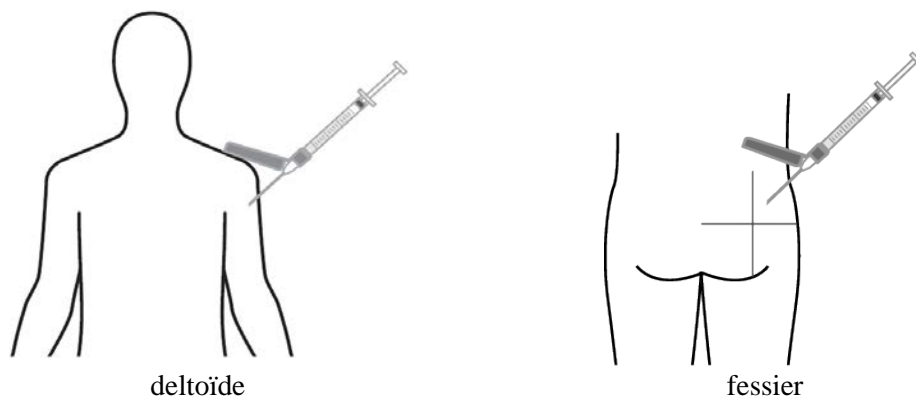


Étape 4 : Procédure d'injection

- a) Détacher du flacon la seringue Luer Lock contenant le volume recommandé de suspension reconstituée d'Abilify Maintena.
- b) Sélectionner une des aiguilles hypodermiques de sécurité suivantes en fonction du site d'injection et du poids du patient et fixer l'aiguille à la seringue Luer Lock contenant la suspension injectable. S'assurer, en la poussant et en la tournant légèrement dans le sens des aiguilles d'une montre, que l'aiguille repose fermement sur le dispositif de protection, puis retirer le capuchon de l'aiguille.

| Type corporel | Site d'injection | Taille d'aiguille |
|---------------|------------------|-------------------|
| Non obèse | Deltoïde | 23 gauge de 25 mm |
| | Fesse | 22 gauge de 38 mm |
| Obèse | Deltoïde | 22 gauge de 38 mm |
| | Fesse | 21 gauge de 51 mm |

- c) Injecter lentement le volume recommandé dans le muscle fessier ou deltoïde en une seule injection intramusculaire. Ne pas masser le site d'injection. Veiller à éviter toute injection accidentelle dans un vaisseau sanguin. Ne pas injecter dans une zone présentant des signes d'inflammation, de lésion cutanée, de tuméfaction ou de contusion.
 Pour injection profonde dans le muscle fessier ou deltoïde uniquement.



Penser à alterner les sites d'injection entre les deux muscles fessiers ou deltoïdes.

En cas d'instauration par deux injections initiales, injecter dans deux sites différents, dans deux muscles différents. NE PAS injecter les deux injections simultanément dans le même muscle deltoïde ou fessier.

Chez les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2D6, administrer soit dans les

deux muscles deltoïdes, soit dans un muscle deltoïde et un muscle fessier. NE PAS injecter dans les deux muscles fessiers.

Surveiller les signes ou symptômes d'administration intraveineuse accidentelle.

Étape 5 : Procédures après injection

Mettre en place le dispositif de sécurité de l'aiguille comme décrit à l'étape 2 e). Éliminer conformément aux procédures appropriées les flacons, l'adaptateur, les aiguilles et la seringue après l'injection.

Les flacons de poudre et de solvant sont à usage unique.



Couvrir



Éliminer

Notice : Information de l'utilisateur

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
aripiprazole

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Abilify Maintena et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'Abilify Maintena vous soit administré
3. Comment Abilify Maintena est administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Abilify Maintena
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Abilify Maintena et dans quel cas est-il utilisé ?

Abilify Maintena contient la substance active aripiprazole dans une seringue préremplie. L'aripiprazole appartient à une classe de médicaments appelés antipsychotiques. Abilify Maintena est utilisé pour traiter la schizophrénie, une maladie caractérisée par des symptômes tels que le fait d'entendre, de voir ou de ressentir des choses qui n'existent pas, d'avoir des soupçons, des convictions fausses, des paroles incohérentes et de présenter un retrait comportemental et affectif. Les personnes atteintes de cette maladie peuvent également se sentir déprimées, coupables, anxieuses ou tendues.

Abilify Maintena est destiné aux patients adultes atteints de schizophrénie suffisamment stabilisés pendant le traitement par aripiprazole pris par voie orale.

2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'Abilify Maintena vous soit administré ?

N'utilisez jamais Abilify Maintena

- 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 ou infirmier/ère avant de recevoir Abilify Maintena.

Des idées et des comportements suicidaires ont été rapportés pendant le traitement avec ce médicament. Informez immédiatement votre médecin si vous avez des pensées suicidaires ou si vous voulez vous faire du mal avant de recevoir ou après avoir reçu Abilify Maintena.

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

- état d'agitation aiguë ou état psychotique grave
- problèmes cardiaques ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC), en particulier si

- vous savez que vous avez d'autres facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral (AVC)
- 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 du visage
- si vous éprouvez une combinaison de fièvre, de transpiration, de respiration accélérée, de raideur musculaire et d'endormissement ou de somnolence (pouvant être des signes d'un syndrome malin des neuroleptiques)
- démence (perte de mémoire et d'autres capacités mentales) en particulier si vous êtes âgé
- 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
- battements cardiaques irréguliers ou si quelqu'un d'autre dans votre famille a des antécédents de battements cardiaques irréguliers (y compris ce que l'on appelle un allongement de l'intervalle QT observé sur l'ECG)
- caillots sanguins ou antécédents familiaux de caillots sanguins, car les antipsychotiques ont été associés à la formation de caillots sanguins
- difficultés de déglutition
- antécédents de paris (jeux) excessifs
- troubles hépatiques sévères.

Si vous constatez une prise de poids, des mouvements anormaux, une envie de dormir gênant vos activités quotidiennes habituelles, si vous rencontrez des difficultés pour avaler ou si vous présentez des symptômes allergiques, prévenez immédiatement votre médecin.

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.

Ce médicament 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 si vous êtes dans un état de faiblesse physique et/ou psychologique.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. On ignore s'il est sûr et efficace chez ces patients.

Autres médicaments et Abilify Maintena

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Médicaments réduisant la pression artérielle : Abilify Maintena peut augmenter l'effet des médicaments utilisés pour réduire la pression artérielle. N'oubliez pas d'informer votre médecin si vous prenez un médicament contre l'hypertension artérielle.

Si Abilify Maintena vous est administré alors que vous prenez d'autres médicaments, le médecin devra peut-être modifier la dose d'Abilify Maintena ou des autres médicaments. 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, millepertuis)
- médicaments antifongiques (tels que l'itraconazole)
- kétoconazole (utilisé pour traiter le syndrome de Cushing lorsque l'organisme produit un excès de cortisol)
- 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)
- médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

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

Abilify Maintena avec de l'alcool

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 envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant l'administration de ce médicament.

Abilify Maintena ne doit pas vous être administré si vous êtes enceinte, sauf si vous en avez parlé avec votre médecin. Vous devez informer votre médecin le plus rapidement possible si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous envisagez une grossesse.

Les symptômes suivants peuvent survenir chez les nouveau-nés de mères ayant reçu Abilify Maintena pendant les trois derniers mois de leur grossesse (le dernier trimestre) : tremblements, raideur et/ou faiblesse musculaire, somnolence, agitation, troubles respiratoires et difficultés à s'alimenter.

Si votre bébé développe l'un de ces symptômes, vous devez contacter votre médecin.

Si vous êtes traitée par Abilify Maintena, 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 Abilify Maintena.

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.

Abilify Maintena contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment Abilify Maintena est administré ?

Abilify Maintena est fourni sous forme de seringues pré-remplies.

Votre médecin décidera de la dose d'Abilify Maintena dont vous avez besoin. La dose initiale recommandée est de 400 mg, à moins que votre médecin ne décide de vous administrer une dose initiale ou d'entretien inférieure.

Le traitement par Abilify Maintena peut être instauré de deux manières différentes. Votre médecin décidera laquelle vous convient le mieux.

- Si vous recevez une injection d'Abilify Maintena le premier jour, le traitement avec aripiprazole par voie orale sera poursuivi pendant 14 jours après la première injection.
- Si vous recevez deux injections d'Abilify Maintena le premier jour, vous prendrez également un comprimé d'aripiprazole par voie orale lors de cette visite.

Par la suite, le traitement sera administré par des injections d'Abilify Maintena, sauf indication contraire de votre médecin.

Votre médecin vous l'administrera chaque mois en une seule injection dans le muscle fessier ou deltoïde (la fesse ou l'épaule). Il se peut que vous ressentiez une légère douleur pendant l'injection. Votre médecin alternera les injections entre les côtés droit et gauche. Les injections ne seront pas administrées par voie intraveineuse.

Si vous avez reçu plus d'Abilify Maintena que vous n'auriez dû

Ce médicament vous sera administré sous contrôle médical ; il est donc peu probable que vous receviez une dose trop forte. Si vous voyez plusieurs médecins, il est important de leur dire que vous recevez Abilify Maintena.

Des patients ayant reçu une quantité trop importante de ce médicament 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 manquez une injection d'Abilify Maintena

Il est important de ne pas manquer les doses programmées. Vous devez recevoir une injection tous les mois, avec un intervalle minimal de 26 jours entre deux injections. Si vous manquez une injection, contactez votre médecin pour programmer l'injection suivante dès que possible.

Si vous cessez de recevoir Abilify Maintena

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

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, posez-les à votre médecin ou votre infirmier/ère.

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 graves

Prévenez votre médecin immédiatement si vous ressentez l'un des effets indésirables graves suivants :

- association des symptômes suivants, quels qu'ils soient : somnolence excessive, étourdissements, confusion, désorientation, difficultés à parler, difficultés à marcher, raideur musculaire ou tremblements, fièvre, faiblesse, irritabilité, agressivité, anxiété, augmentation de la pression artérielle ou convulsions pouvant entraîner une perte de conscience.
- mouvements anormaux, principalement du visage ou de la bouche, votre médecin pourra alors décider de diminuer la dose.
- si vous ressentez des symptômes tels que gonflement, douleur et rougeur d'une jambe : ils peuvent être le signe d'un caillot sanguin, susceptible de se déplacer dans les vaisseaux sanguins jusqu'aux poumons et de provoquer une douleur thoracique et des difficultés à respirer. Si vous remarquez un de ces symptômes, consultez immédiatement un médecin.
- association de fièvre, respiration rapide, transpiration, raideur musculaire et somnolence ou endormissement, qui peut être un signe d'une affection appelée syndrome malin des neuroleptiques (SMN).
- soif inhabituelle, besoin d'uriner plus fréquemment que d'habitude, sensation de faim importante, sensation de faiblesse ou de fatigue, mal au cœur, confusion ou odeur fruitée de l'haleine, qui peuvent être un signe de diabète.
- pensées, idées ou comportements suicidaires, envies de se faire du mal.

Les effets indésirables ci-dessous peuvent également survenir chez les patients recevant Abilify Maintena.

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère si vous présentez l'un de ces effets indésirables :

Effets indésirables fréquents (susceptibles d'affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- prise de poids
- diabète
- perte de poids
- agitation
- anxiété
- incapacité à rester immobile, difficultés à rester assis sans bouger
- troubles du sommeil (insomnie)
- résistance saccadée aux mouvements passifs lorsque les muscles se tendent et se détendent, augmentation anormale du tonus musculaire, mouvements corporels lents
- akathisie (sensation inconfortable d'agitation interne et un besoin irrésistible de bouger constamment)

- tremblements
- mouvements brefs incontrôlables, mouvements saccadés ou convulsifs
- variation du niveau de la vigilance, somnolence
- envie de dormir
- étourdissements
- maux de tête
- bouche sèche
- raideur musculaire
- incapacité d'avoir ou de maintenir une érection pendant les rapports sexuels
- douleur au site d'injection, induration de la peau au site d'injection
- faiblesse, perte de force ou fatigue extrême
- lors des tests sanguins, votre médecin pourrait trouver des quantités plus élevées de créatine phosphokinase dans votre sang (enzyme importante pour la fonction musculaire).

Effets indésirables peu fréquents (susceptibles d'affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- taux faible d'un type spécifique de globules blancs (neutropénie), d'hémoglobine ou de globules rouges, taux faible de plaquettes
- réactions allergiques (hypersensibilité)
- diminution ou augmentation de taux sanguins de l'hormone prolactine
- augmentation du taux de sucre dans le sang
- augmentation du taux sanguin de lipides (cholestérol, triglycérides) ou baisse du taux de cholestérol, baisse du taux de triglycérides
- augmentation du taux d'insuline, une hormone qui régule le taux de sucre dans le sang
- augmentation ou diminution de l'appétit
- idées suicidaires
- troubles mentaux caractérisés par une réduction ou une perte du contact avec la réalité
- hallucinations
- délire
- augmentation de l'intérêt porté au sexe
- réaction de panique
- dépression
- labilité affective (brusques sautes d'humeur)
- état d'indifférence avec absence d'émotions, sentiment d'inconfort émotionnel et mental
- troubles du sommeil
- grincement ou serrage des dents
- désir sexuel diminué (libido diminuée)
- altération de l'humeur
- problèmes musculaires
- mouvements musculaires incontrôlables tels que grimaces, claquements des lèvres et mouvements de la langue. Ils se manifestent généralement d'abord au niveau du visage et de la bouche, mais peuvent affecter d'autres parties du corps. Ils peuvent être des signes d'une affection appelée « dyskinésie tardive »
- parkinsonisme - état pathologique avec de nombreux symptômes tels que mouvements lents ou ralentis, lenteur de la pensée, mouvements saccadés lors de la flexion des membres (phénomène de la roue dentée), démarche traînante ou démarche à petits pas, tremblements, peu ou pas d'expression faciale, raideur musculaire, écoulement de salive
- problèmes dans les mouvements
- agitation extrême et impatience des membres inférieurs
- altération du goût et de l'odorat
- fixation du globe oculaire dans une position
- vision trouble
- douleur oculaire
- vision double
- sensibilité de l'œil à la lumière
- battements anormaux du cœur, rythme cardiaque lent ou rapide, conduction électrique cardiaque anormale, tracé anormal de l'activité électrique du cœur (ECG)

- tension artérielle élevée
- étourdissements au passage de la position couchée ou assise à la position debout en raison d'une chute de la tension artérielle
- toux
- hoquet
- maladie de reflux gastro-œsophagien. Quantité excessive de suc gastrique refluant (reflux) dans l'œsophage (œsophage ou tube digestif, qui va de la bouche à l'estomac, par lequel passent les aliments), provoquant des brûlures d'estomac et pouvant endommager l'œsophage.
- brûlures d'estomac
- vomissements
- diarrhées
- malaise
- maux d'estomac
- gêne de l'estomac
- constipation
- selles fréquentes
- bave, salivation anormale
- chute anormale de cheveux
- acné, rougeur cutanée inhabituelle du nez et des joues, eczéma, durcissement de la peau
- rigidité musculaire, spasmes musculaires, brèves contractions musculaires, raideur musculaire, douleurs musculaires (myalgie), douleurs dans les membres
- douleurs articulaires (arthralgie), mal au dos (dorsalgie), réduction de l'amplitude articulaire, raideur du cou, ouverture réduite de la bouche
- calculs rénaux, sucre (glucose) dans les urines
- écoulement spontané de lait des seins (galactorrhée)
- grossissement des seins chez l'homme, sensibilité mammaire, sécheresse vaginale
- fièvre
- perte de force
- troubles de la démarche
- gêne thoracique
- réactions au point d'injection telles que rougeurs, gonflement, gêne et démangeaisons
- soif
- indolence
- le bilan hépatique peut montrer des valeurs anormales
- durant les analyses, votre médecin pourrait trouver
 - des quantités trop élevées d'enzymes hépatiques
 - des quantités trop élevées d'alanine-aminotransférase
 - des quantités trop élevées de gamma glutamyl-transférase
 - des quantités trop élevées de bilirubine dans le sang
 - des quantités trop élevées d'aspartate-aminotransférase
 - des quantités trop élevées ou trop faibles de glucose dans le sang
 - des quantités trop élevées d'hémoglobine glycosylée
 - des quantités trop faibles de cholestérol dans le sang
 - des quantités trop faibles de triglycérides dans le sang
 - un tour de taille trop élevé.

Les effets indésirables suivants ont été signalés depuis la commercialisation de médicaments contenant la même substance active et pris par voie orale, mais la fréquence de leur apparition n'est pas connue (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- taux faible de globules blancs
- réaction allergique (par exemple, gonflement de la bouche, de la langue, du visage et de la gorge, démangeaisons, urticaire), éruption cutanée
- battements anormaux du cœur, mort subite inexplicquée, crise cardiaque
- acidocétose diabétique (cétones dans le sang et l'urine) ou coma
- perte d'appétit (anorexie), difficultés à avaler
- faible taux sanguin du sodium

- suicide et tentative de suicide
- 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)
 - 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.

- nervosité
- agressivité
- syndrome malin des neuroleptiques (un syndrome avec symptômes tels que fièvre, raideur musculaire, respiration accélérée, transpiration, diminution de la conscience et changements soudains de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque)
- convulsions (crises épileptiques)
- syndrome sérotoninergique (une réaction pouvant se manifester par : sentiment de grande joie, somnolence, maladresse, agitation, sensation d'ébriété, fièvre, transpiration ou rigidité musculaire)
- troubles du langage
- problèmes cardiaques, y compris torsades de pointes, arrêt cardiaque, irrégularités du rythme cardiaque pouvant être dues à des stimulations nerveuses anormales du cœur, anomalies sur les tracés d'ECG comme un allongement du QT
- évanouissements
- symptômes liés à la présence de caillots sanguins dans les veines, en particulier dans les jambes (symptômes incluant gonflement, douleur et rougeur des jambes), qui peuvent diffuser à travers les vaisseaux sanguins jusqu'aux poumons et provoquer des douleurs thoraciques et des difficultés respiratoires
- spasmes des muscles du larynx
- inhalation accidentelle d'aliments avec risque de pneumonie (infection pulmonaire)
- inflammation du pancréas
- difficultés à avaler
- insuffisance hépatique
- jaunisse (jaunissement de la peau et de la partie blanche des yeux)
- inflammation du foie
- éruption cutanée
- sensibilité de la peau à la lumière
- transpiration excessive
- réactions allergiques graves telles qu'une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS). Le syndrome DRESS débute par des symptômes ressemblant à la grippe et un rash sur le visage, puis sur tout le corps, avec élévation de la température, gonflement des ganglions lymphatiques, accroissement du taux des enzymes du foie dans le sang et augmentation d'un type de globules blancs (éosinophilie).
- faiblesse musculaire, sensibilité ou douleur et, en particulier si, au même moment, vous ne vous sentez pas bien, avez une température élevée ou les urines foncées. Ils peuvent être causés par une dégradation musculaire anormale qui peut mettre la vie en péril et entraîner des problèmes rénaux (une pathologie appelée rhabdomyolyse).
- difficulté à uriner
- perte involontaire d'urine (incontinence)
- symptômes de sevrage médicamenteux chez le nouveau-né
- érection prolongée et/ou douloureuse
- difficulté à contrôler la température corporelle ou température excessive
- douleurs dans la poitrine

- gonflement des mains, des chevilles ou des pieds
- durant les analyses, votre médecin pourrait trouver
 - des quantités trop élevées de phosphatase alcaline
 - des résultats fluctuants pendant les tests pour mesurer le glucose dans le sang.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. 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 Abilify Maintena

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 l'emballage et la seringue préremplie. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne pas congeler.

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

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.

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 Abilify Maintena

- La substance active est l'aripiprazole.
Chaque seringue préremplie contient 300 mg d'aripiprazole.
Après reconstitution, chaque mL de suspension contient 200 mg d'aripiprazole.
Chaque seringue préremplie contient 400 mg d'aripiprazole.
Après reconstitution, chaque mL de suspension contient 200 mg d'aripiprazole.
- Les autres composants sont les suivants :
Poudre
Carmellose sodique, mannitol (E241), dihydrogénophosphate de sodium monohydraté (E339), hydroxyde de sodium (E254)
Solvant
Eau pour préparations injectables

Comment se présente Abilify Maintena et contenu de l'emballage extérieur

Abilify Maintena est proposé en seringue préremplie contenant une poudre couleur blanc à blanc cassé dans le compartiment avant et un solvant transparent dans le compartiment arrière. Votre médecin en fera une suspension qui vous sera administrée en injection.

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.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT, Amsterdam

Pays-Bas

Fabricant

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9, 2500 Valby

Danemark

Elaiapharm

2881 Route des Crêtes Z.I Les Bouillides Sophia Antipolis

06550 Valbonne

France

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

Lundbeck S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 535 79 79

Lietuva

H. Lundbeck A/S

Tel: +45 36301311

България

Lundbeck Export A/S Representative Office

Tel: +359 2 962 4696

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.

Tél: +32 2 535 79 79

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.

Tel: +420 225 275 600

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.

Tel: +36 1 4369980

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tel: +46 8 54528660

Malte

H. Lundbeck A/S

Tel: +45 36301311

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH

Tel: +49 69 1700860

Nederland

Lundbeck B.V.

Tel: +31 20 697 1901

Eesti

H. Lundbeck A/S

Tel: +45 36301311

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tel: +46 8 54528660

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.

Τηλ: +30 210 610 5036

Österreich

Lundbeck Austria GmbH

Tel: +43 1 253 621 6033

España

Otsuka Pharmaceutical S.A.

Tel: +34 93 208 10 20

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.

Tel.: +48 22 626 93 00

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

Hrvatska

Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: +385 1 644 82 63

Irlande

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 1 468 9800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l
Tel: +39 02 00 63 27 10

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Romania SRL
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

United Kingdom (Northern Ireland)

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

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>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

INSTRUCTIONS À L'ATTENTION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

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

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

aripiprazole

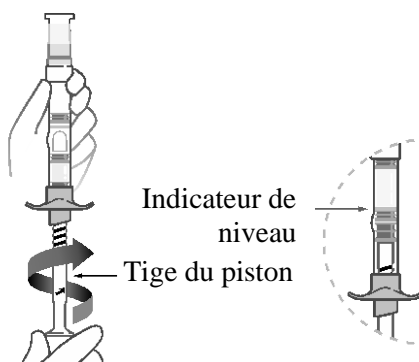
Étape 1 : Préparation préalable à la reconstitution de la poudre.

Disposer et vérifier la présence des éléments énumérés ci-dessous :

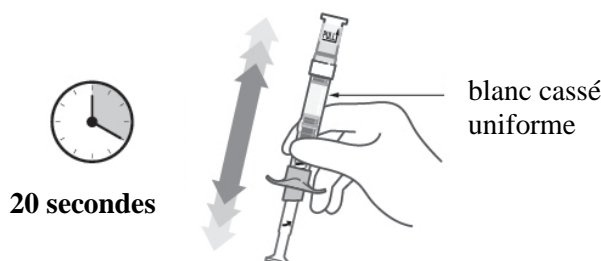
- Notice d'Abilify Maintena et Instructions à l'attention des professionnels de santé
- Une seringue préremplie d'Abilify Maintena
- Une aiguille hypodermique de sécurité 23 gauge de 25 mm munie d'un dispositif de protection
- Une aiguille hypodermique de sécurité 22 gauge de 38 mm munie d'un dispositif de protection
- Une aiguille hypodermique de sécurité 21 gauge de 51 mm munie d'un dispositif de protection
- Instructions relatives aux seringues et aiguilles

Étape 2 : Reconstitution de la poudre

- a) Pousser légèrement la tige du piston pour engager le filetage. Tourner ensuite la tige du piston jusqu'à ce que le piston arrête de tourner pour libérer le diluant. Une fois que la tige du piston est à l'arrêt complet, la butée du milieu sera à l'indicateur de niveau.



- b) Agiter vigoureusement la seringue de manière verticale pendant 20 secondes jusqu'à ce que la suspension reconstituée prenne un aspect uniforme. La suspension doit être injectée immédiatement après reconstitution.

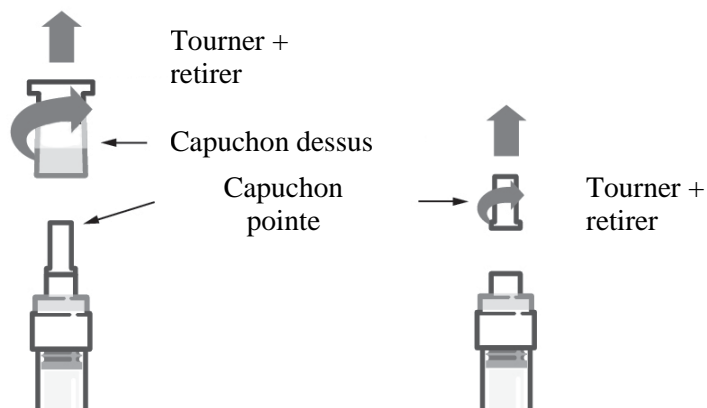


- c) Vérifier visuellement la seringue pour rechercher l'absence de particules et de décoloration avant l'administration. La suspension de médicament reconstituée doit être une suspension d'aspect uniforme et homogène, opaque et de couleur blanc à blanc cassé.
- d) Si l'injection n'est pas pratiquée 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.

Étape 3 : Procédure d'injection

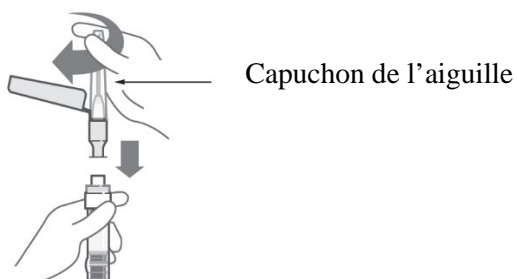
- a) Tourner le capuchon du dessus et le capuchon de la pointe et les retirer.



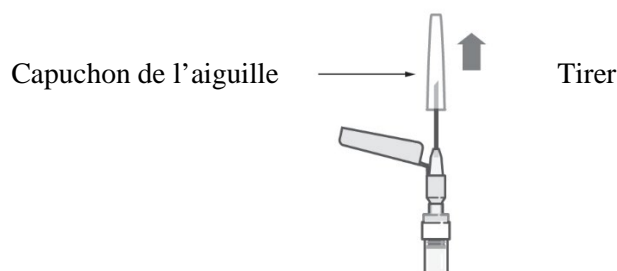
- b) Sélectionner une des aiguilles hypodermiques de sécurité suivantes en fonction du site d'injection et du poids du patient.

| Type corporel | Site d'injection | Taille d'aiguille |
|---------------|------------------|-------------------|
| Non obèse | Deltoïde | 23 gauge de 25 mm |
| | Fesse | 22 gauge de 38 mm |
| Obèse | Deltoïde | 22 gauge de 38 mm |
| | Fesse | 21 gauge de 51 mm |

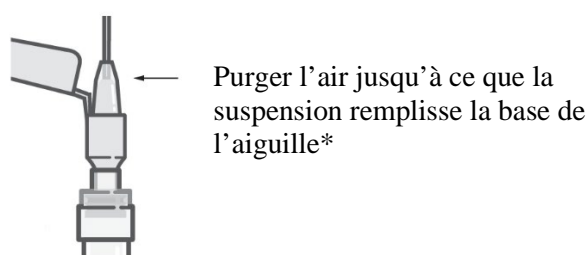
- c) Tout en maintenant le capuchon de l'aiguille, s'assurer que l'aiguille repose fermement sur le dispositif de protection en la poussant et la faire tourner dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que l'aiguille soit bien ajustée.



- d) Puis **tirer** vers le haut le capuchon de l'aiguille

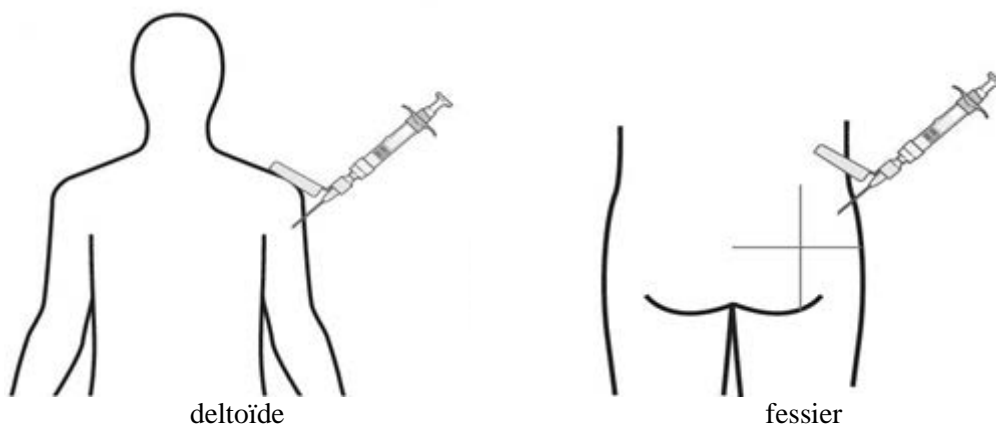


- e) Tenir la seringue à la **verticale** et **avancer lentement la tige du piston pour purger l'air**. S'il n'est pas possible d'avancer la tige du piston pour purger l'air, vérifier que la tige du piston est tournée jusqu'à arrêt complet. Il n'est pas possible de remettre le contenu en suspension après avoir purgé l'air de la seringue.



***S'il y a une résistance ou une difficulté à purger l'air**, vérifier que la tige du piston est tournée jusqu'à arrêt complet.

- f) Injecter lentement dans le muscle fessier ou deltoïde. Ne pas masser le site d'injection. Veiller à éviter toute injection accidentelle dans un vaisseau sanguin. Ne pas injecter dans une zone présentant des signes d'inflammation, de lésion cutanée, de tuméfaction ou de contusion. Pour injection profonde dans le muscle fessier ou deltoïde uniquement.



Penser à alterner les sites d'injection entre les deux muscles fessiers ou deltoïdes.

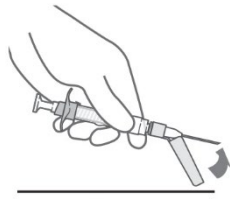
En cas d'instauration par deux injections initiales, injecter dans deux sites différents, dans deux muscles différents. NE PAS injecter les deux injections simultanément dans le même muscle deltoïde ou fessier.

Chez les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2D6, administrer soit dans les deux muscles deltoïdes, soit dans un muscle deltoïde et un muscle fessier. NE PAS injecter dans les deux muscles fessiers.

Surveiller les signes ou symptômes d'administration intraveineuse accidentelle.

Étape 4 : Procédures après injection

Mettre en place le dispositif de sécurité de l'aiguille. Éliminer conformément aux procédures appropriées l'aiguille et la seringue préremplie après l'injection.



Couvrir



Éliminer

Notice : Information de l'utilisateur

Abilify Maintena 720 mg, suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie
Abilify Maintena 960 mg, suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie
aripiprazole

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Abilify Maintena et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'Abilify Maintena vous soit administré
3. Comment Abilify Maintena est administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Abilify Maintena
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Abilify Maintena et dans quel cas est-il utilisé ?

Abilify Maintena contient la substance active aripiprazole dans une seringue préremplie. L'aripiprazole appartient à une classe de médicaments appelés antipsychotiques. Abilify Maintena est utilisé pour traiter la schizophrénie, une maladie caractérisée par des symptômes tels que le fait d'entendre, de voir ou de ressentir des choses qui n'existent pas, d'avoir des soupçons, des convictions fausses, des paroles incohérentes et de présenter un retrait comportemental et affectif. Les personnes atteintes de cette maladie peuvent également se sentir déprimées, coupables, anxieuses ou tendues.

Abilify Maintena est destiné aux patients adultes atteints de schizophrénie suffisamment stabilisés pendant le traitement par l'aripiprazole.

Si vous avez bien répondu au traitement par aripiprazole pris par voie orale ou au médicament Abilify Maintena, votre médecin peut commencer le traitement par Abilify Maintena. Ce médicament peut aider à soulager les symptômes de votre maladie et à réduire le risque de réapparition de vos symptômes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'Abilify Maintena vous soit administré ?

N'utilisez jamais Abilify Maintena

- 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 ou infirmier/ère avant de recevoir Abilify Maintena.

Des idées et des comportements suicidaires ont été rapportés pendant le traitement avec ce médicament. Informez immédiatement votre médecin si vous avez des pensées suicidaires ou si vous voulez vous faire du mal avant de recevoir ou après avoir reçu Abilify Maintena.

Avant le traitement avec ce médicament, prévenez votre médecin si vous présentez l'un des troubles ou affections suivants :

- état d'agitation aiguë ou état psychotique grave
- 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
- problèmes cardiaques ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC), en particulier si vous savez que vous avez d'autres facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral (AVC)
- caillots sanguins ou antécédents familiaux de caillots sanguins, car les antipsychotiques ont été associés à la formation de caillots sanguins
- battements cardiaques irréguliers ou si quelqu'un d'autre dans votre famille a des antécédents de battements cardiaques irréguliers (y compris ce que l'on appelle un allongement de l'intervalle QT observé sur l'ECG)
- mouvements musculaires involontaires, irréguliers, en particulier au niveau du visage (dyskinésie tardive)
- si vous éprouvez une combinaison de fièvre, de transpiration, de respiration accélérée, de raideur musculaire et d'endormissement ou de somnolence (pouvant être des signes d'un syndrome malin des neuroleptiques)
- crises d'épilepsie (convulsions), car votre médecin pourra mettre en place une surveillance plus étroite
- démence (perte de mémoire et d'autres capacités mentales) en particulier si vous êtes âgé
- 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
- difficultés de déglutition
- antécédents de paris (jeux) excessifs.

Si vous constatez une prise de poids, des mouvements anormaux, une envie de dormir gênant vos activités quotidiennes habituelles, si vous rencontrez des difficultés pour avaler ou si vous présentez des symptômes allergiques, prévenez immédiatement votre médecin.

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.

Ce médicament 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 si vous êtes dans un état de faiblesse physique et/ou psychologique.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. On ignore s'il est sûr et efficace chez ces patients.

Autres médicaments et Abilify Maintena

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Médicaments réduisant la pression artérielle : Abilify Maintena peut augmenter l'effet des médicaments utilisés pour réduire la pression artérielle. N'oubliez pas d'informer votre médecin si vous prenez un médicament contre l'hypertension artérielle.

Si Abilify Maintena vous est administré alors que vous prenez d'autres médicaments, le médecin devra peut-être modifier la dose d'Abilify Maintena ou des autres médicaments. Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

- médicaments correcteurs du rythme cardiaque (tels que quinidine, amiodarone, flécaïnide, diltiazem)
- antidépresseurs ou médicaments à base de plantes utilisés pour traiter la dépression et l'anxiété (tels que fluoxétine, paroxétine, escitalopram, millepertuis)
- médicaments antifongiques (tels que l'itraconazole)
- kétoconazole (utilisé pour traiter le syndrome de Cushing lorsque l'organisme produit un excès de cortisol)
- 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, primidone)
- certains antibiotiques utilisés pour traiter la tuberculose (rifabutine, rifampicine)
- médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

Ces médicaments peuvent augmenter le risque d'effets indésirables ou réduire l'effet d'Abilify Maintena ; en cas de survenue d'un symptôme inhabituel alors que vous prenez un de ces médicaments et recevez Abilify Maintena, 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, les TOC et les phobies, ainsi que dans la migraine et la douleur
- inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), 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'Abilify Maintena, consultez votre médecin.

Abilify Maintena avec de l'alcool

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 envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant l'administration de ce médicament.

Abilify Maintena ne doit pas vous être administré si vous êtes enceinte, sauf si vous en avez parlé avec votre médecin. Vous devez informer votre médecin le plus rapidement possible si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous envisagez une grossesse.

Les symptômes suivants peuvent survenir chez les nouveau-nés de mères ayant reçu ce médicament pendant les trois derniers mois de leur grossesse (le dernier trimestre) :

tremblements, raideur et/ou faiblesse musculaire, somnolence, agitation, troubles respiratoires et difficultés à s'alimenter.

Si votre bébé développe l'un de ces symptômes, vous devez contacter votre médecin.

Si vous êtes traitée par Abilify Maintena, 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.

Abilify Maintena contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment Abilify Maintena est administré ?

Abilify Maintena se présente sous la forme d'une suspension dans une seringue pré-remplie que votre médecin ou votre infirmière vous administrera

Votre médecin décidera de la dose dont vous avez besoin. La dose initiale recommandée est de 960 mg injectée une fois tous les deux mois (56 jours après l'injection précédente), à moins que votre médecin ne décide de vous administrer une dose initiale ou d'entretien inférieure (720 mg) injectée une fois tous les deux mois (56 jours après l'injection précédente).

Le traitement par Abilify Maintena 960 mg peut être instauré de trois manières différentes. Votre médecin décidera laquelle vous convient le mieux.

- Si vous avez reçu Abilify Maintena 400 mg 1 mois ou plus avant que votre médecin ne commence le traitement par Abilify Maintena 960 mg, votre prochaine dose peut être remplacée par une injection d'Abilify Maintena 960 mg.
- Si vous recevez une injection d'Abilify Maintena 960 mg le premier jour alors que vous n'avez pas reçu Abilify Maintena 400 mg un mois auparavant, le traitement avec aripiprazole par voie orale sera poursuivi pendant 14 jours après la première injection.
- Si vous recevez deux injections (une d'Abilify Maintena 960 mg et une d'Abilify Maintena 400 mg) le premier jour, vous prendrez également un comprimé d'aripiprazole par voie orale lors de cette visite. Votre médecin fera les injections dans deux endroits différents.

Par la suite, le traitement sera administré par des injections d'Abilify Maintena 960 mg ou 720 mg, sauf indication contraire de votre médecin.

Votre médecin vous l'administrera une fois tous les deux mois en une seule injection dans le muscle glutéal (la fesse). Il se peut que vous ressentiez une légère douleur pendant l'injection. Votre médecin alternera les injections entre les côtés droit et gauche. Les injections ne seront pas administrées par voie intraveineuse.

Si vous avez reçu plus d'Abilify Maintena que vous n'auriez dû

Ce médicament vous sera administré sous contrôle médical ; il est donc peu probable que vous receviez une dose trop forte. Si vous voyez plusieurs médecins, il est important de leur dire que vous recevez ce médicament.

Des patients ayant reçu une quantité trop importante de ce médicament 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 manquez une injection d'Abilify Maintena

Il est important de ne pas manquer les doses programmées. Vous devez recevoir une injection une fois tous les deux mois. Si vous manquez une injection, contactez votre médecin pour programmer l'injection suivante dès que possible.

Si vous cessez de recevoir Abilify Maintena

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

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, posez-les à votre médecin ou votre infirmier/ère.

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 graves

Prévenez votre médecin immédiatement si vous ressentez l'un des effets indésirables graves suivants :

- association des symptômes suivants, quels qu'ils soient : somnolence excessive, étourdissements, confusion, désorientation, difficultés à parler, difficultés à marcher, raideur musculaire ou tremblements, fièvre, faiblesse, irritabilité, agressivité, anxiété, augmentation de la pression artérielle ou convulsions pouvant entraîner une perte de conscience.
- mouvements anormaux, principalement du visage ou de la bouche, votre médecin pourra alors décider de diminuer la dose.
- si vous ressentez des symptômes tels que gonflement, douleur et rougeur d'une jambe : ils peuvent être le signe d'un caillot sanguin, susceptible de se déplacer dans les vaisseaux sanguins jusqu'aux poumons et de provoquer une douleur thoracique et des difficultés à respirer. Si vous remarquez un de ces symptômes, consultez immédiatement un médecin.
- association de fièvre, respiration rapide, transpiration, raideur musculaire et somnolence ou endormissement, qui peut être un signe d'une affection appelée syndrome malin des neuroleptiques (SMN).
- soit inhabituelle, besoin d'uriner plus fréquemment que d'habitude, sensation de faim importante, sensation de faiblesse ou de fatigue, mal au cœur, confusion ou odeur fruitée de l'haleine, qui peuvent être un signe de diabète.
- pensées, idées ou comportements suicidaires, envies de se faire du mal.

Les effets indésirables ci-dessous peuvent également survenir chez les patients recevant Abilify Maintena.

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère si vous présentez l'un de ces effets indésirables :

Effets indésirables fréquents (susceptibles d'affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- diabète
- agitation
- anxiété
- incapacité à rester immobile, difficultés à rester assis sans bouger
- troubles du sommeil (insomnie)
- résistance saccadée aux mouvements passifs lorsque les muscles se tendent et se détendent, augmentation anormale du tonus musculaire, mouvements corporels lents
- akathisie (sensation inconfortable d'agitation interne et un besoin irrésistible de bouger constamment)
- tremblements
- mouvements brefs incontrôlables, mouvements saccadés ou convulsifs
- variation du niveau de la vigilance, somnolence
- envie de dormir
- étourdissements
- maux de tête
- bouche sèche
- raideur musculaire
- incapacité d'avoir ou de maintenir une érection pendant les rapports sexuels
- douleur au site d'injection, induration de la peau au site d'injection
- faiblesse, perte de force ou fatigue extrême
- lors des tests sanguins, votre médecin pourrait trouver des quantités plus élevées de créatine phosphokinase dans votre sang (enzyme importante pour la fonction musculaire)
- prise de poids
- perte de poids.

Effets indésirables peu fréquents (susceptibles d'affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- taux faible d'un type spécifique de globules blancs (neutropénie), d'hémoglobine ou de globules rouges, taux faible de plaquettes
- réactions allergiques (par exemple, gonflement de la bouche, de la langue, du visage et de la gorge, démangeaisons, urticaire)
- augmentation de taux sanguins de l'hormone prolactine
- augmentation du taux de sucre dans le sang
- augmentation des taux de lipides dans le sang (par exemple, cholestérol et triglycérides)
- augmentation du taux d'insuline, une hormone qui régule le taux de sucre dans le sang
- augmentation ou diminution de l'appétit
- idées suicidaires
- troubles mentaux caractérisés par une réduction ou une perte du contact avec la réalité
- hallucinations (par exemple, voir et entendre des choses qui ne sont pas réelles)
- délire (par exemple, croire des choses qui ne sont pas vraies)
- augmentation de l'intérêt porté au sexe (peut conduire à un comportement très préoccupant pour vous ou pour les autres)
- réaction de panique
- dépression
- labilité affective (brusques sautes d'humeur)
- état d'indifférence avec absence d'émotions, sentiment d'inconfort émotionnel et mental
- troubles du sommeil
- grincement ou serrage des dents
- désir sexuel diminué (libido diminuée)
- altération de l'humeur
- problèmes musculaires
- mouvements musculaires incontrôlables tels que grimaces, claquements des lèvres et mouvements de la langue. Ils se manifestent généralement d'abord au niveau du visage et de la

bouche, mais peuvent affecter d'autres parties du corps. Ils peuvent être des signes d'une affection appelée « dyskinésie tardive »

- parkinsonisme - état pathologique avec de nombreux symptômes tels que mouvements lents ou ralentis, lenteur de la pensée, mouvements saccadés lors de la flexion des membres (phénomène de la roue dentée), démarche traînante ou démarche à petits pas, tremblements, peu ou pas d'expression faciale, raideur musculaire, écoulement de salive
- problèmes dans les mouvements
- agitation extrême et impatience des membres inférieurs
- fixation du globe oculaire dans une position
- vision trouble
- douleur oculaire
- vision double
- sensibilité de l'œil à la lumière
- altération du goût et de l'odorat
- battements anormaux du cœur, rythme cardiaque lent ou rapide
- tension artérielle élevée
- étourdissements au passage de la position couchée ou assise à la position debout en raison d'une chute de la tension artérielle
- toux
- hoquet
- maladie de reflux gastro-œsophagien. Quantité excessive de suc gastrique refluant (reflux) dans l'œsophage (œsophage ou tube digestif, qui va de la bouche à l'estomac, par lequel passent les aliments), provoquant des brûlures d'estomac et pouvant endommager l'œsophage.
- brûlures d'estomac
- vomissements
- diarrhées
- malaise
- maux d'estomac
- gêne de l'estomac
- constipation
- selles fréquentes
- bave, salivation anormale
- chute anormale de cheveux
- acné, rougeur cutanée inhabituelle du nez et des joues, eczéma, durcissement de la peau
- rigidité musculaire, spasmes musculaires, brèves contractions musculaires, raideur musculaire, douleurs musculaires (myalgie), douleurs dans les membres
- douleurs articulaires (arthralgie), mal au dos (dorsalgie), réduction de l'amplitude articulaire, raideur du cou, ouverture réduite de la bouche
- calculs rénaux, sucre (glucose) dans les urines
- écoulement spontané de lait des seins (galactorrhée)
- grossissement des seins chez l'homme, sensibilité mammaire, sécheresse vaginale
- fièvre
- perte de force
- troubles de la démarche
- gêne thoracique
- réactions au point d'injection telles que rougeurs, gonflement, gêne et démangeaisons
- soif
- indolence
- durant les analyses, votre médecin pourrait trouver
 - des quantités trop élevées ou trop faibles de glucose dans le sang
 - des quantités trop élevées d'hémoglobine glycosylée
 - un tour de taille trop élevé
 - des quantités trop faibles de cholestérol dans le sang
 - des quantités trop faibles de triglycérides dans le sang
 - une diminution du nombre de globules blancs et de neutrophiles dans le sang
 - des quantités trop élevées d'enzymes hépatiques
 - des quantités trop faibles de l'hormone prolactine dans le sang

- un tracé anormal de l'activité électrique du cœur (ECG) (par exemple, diminution de l'amplitude de l'onde T ou inversion de l'onde T)
- des quantités trop élevées d'alanine-aminotransférase
- des quantités trop élevées de gamma glutamyl-transférase
- des quantités trop élevées de bilirubine dans le sang
- des quantités trop élevées d'aspartate-aminotransférase
- le bilan hépatique peut montrer des valeurs anormales.

Les effets indésirables suivants ont été signalés depuis la commercialisation de médicaments contenant la même substance active et pris par voie orale, mais la fréquence de leur apparition n'est pas connue (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- taux faible de globules blancs
- appétit diminué
- faible taux sanguin du sodium
- suicide et tentative de suicide
- 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
 - 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)
 - 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.

- nervosité
- agressivité
- syndrome malin des neuroleptiques (un syndrome avec symptômes tels que fièvre, raideur musculaire, respiration accélérée, transpiration, diminution de la conscience et changements soudains de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque)
- convulsions (crises épileptiques)
- syndrome sérotoninergique (une réaction pouvant se manifester par : sentiment de grande joie, somnolence, maladresse, agitation, sensation d'ébriété, fièvre, transpiration ou rigidité musculaire)
- troubles du langage
- acidocétose diabétique (cétones dans le sang et l'urine) ou coma
- évanouissements
- problèmes cardiaques, y compris torsades de pointes, arrêt cardiaque, irrégularités du rythme cardiaque pouvant être dues à des stimulations nerveuses anormales du cœur
- symptômes liés à la présence de caillots sanguins dans les veines, en particulier dans les jambes (symptômes incluant gonflement, douleur et rougeur des jambes), qui peuvent diffuser à travers les vaisseaux sanguins jusqu'aux poumons et provoquer des douleurs thoraciques et des difficultés respiratoires
- spasme de la gorge pouvant donner l'impression qu'un gros objet est bloqué dans la gorge
- spasmes des muscles du larynx
- inhalation accidentelle d'aliments avec risque de pneumonie (infection pulmonaire)
- inflammation du pancréas
- difficultés à avaler
- insuffisance hépatique
- jaunisse (jaunissement de la peau et de la partie blanche des yeux)
- inflammation du foie
- éruption cutanée
- sensibilité de la peau à la lumière
- transpiration excessive

- réactions allergiques graves telles qu'une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS). Le syndrome DRESS débute par des symptômes ressemblant à la grippe et un rash sur le visage, puis sur tout le corps, avec élévation de la température, gonflement des ganglions lymphatiques, accroissement du taux des enzymes du foie dans le sang et augmentation d'un type de globules blancs (éosinophilie).
- faiblesse musculaire, sensibilité ou douleur et, en particulier si, au même moment, vous ne vous sentez pas bien, avez une température élevée ou les urines foncées. Ils peuvent être causés par une dégradation musculaire anormale qui peut mettre la vie en péril et entraîner des problèmes rénaux (une pathologie appelée rhabdomyolyse).
- difficulté à uriner
- perte involontaire d'urine (incontinence)
- symptômes de sevrage chez le nouveau-né
- érection prolongée et/ou douloureuse
- mort soudaine inexplicée
- difficulté à contrôler la température corporelle ou température excessive
- douleurs dans la poitrine
- gonflement des mains, des chevilles ou des pieds
- durant les analyses, votre médecin pourrait trouver
 - des résultats fluctuants pendant les tests pour mesurer le glucose dans le sang
 - un allongement de l'intervalle QT (un tracé anormal lors d'un examen du cœur [ECG])
 - une élévation de la phosphatase alcaline dans le sang

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. 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 Abilify Maintena

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 l'emballage et la seringue préremplie. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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 Abilify Maintena

- La substance active est l'aripiprazole.

Abilify Maintena 720 mg suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie
Chaque seringue préremplie contient 720 mg d'aripiprazole.

Abilify Maintena 960 mg suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie
Chaque seringue préremplie contient 960 mg d'aripiprazole.

- Les autres composants sont les suivants :
Carmellose sodique, macrogol, povidone (E1201), chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté (E339), hydroxyde de sodium (E524), eau pour préparations injectables (voir rubrique 2, Abilify Maintena contient du sodium).

Comment se présente Abilify Maintena et contenu de l'emballage extérieur

Abilify Maintena est une suspension injectable à libération prolongée dans une seringue préremplie.

Abilify Maintena est une suspension blanche à blanc cassé à libération prolongée pour injection dans une seringue préremplie.

Présentations

Chaque boîte de 720 mg contient une seringue préremplie et deux aiguilles de sécurité stériles : une aiguille de calibre 22 de 38 mm (1,5 pouce) et une aiguille de calibre 21 de 51 mm (2 pouces).

Chaque boîte de 960 mg contient une seringue préremplie et deux aiguilles de sécurité stériles : une aiguille de calibre 22 de 38 mm (1,5 pouce) et une aiguille de calibre 21 de 51 mm (2 pouces).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Elaiapharm
2881 Route des Crêtes Z.I Les Bouillides Sophia Antipolis
06550 Valbonne
France

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

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 535 79 79

Lietuva

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: +359 2 962 4696

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 535 79 79

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: +420 225 275 600

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Malta

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 69 1700860

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Eesti

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

España

Otsuka Pharmaceutical S.A.
Tel: +34 93 208 10 20

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

Hrvatska

Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: +385 1 644 82 63

Ireland

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 1 468 9800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l
Tel: +39 02 00 63 27 10

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: +48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Romania SRL
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

United Kingdom (Northern Ireland)

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux médecins et professionnels de la santé :

INSTRUCTIONS À L'ATTENTION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

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

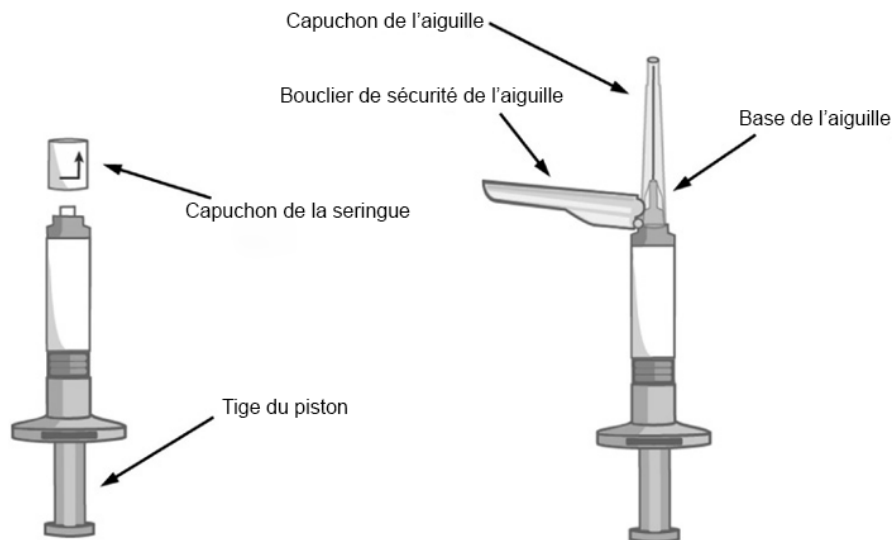
Abilify Maintena 720 mg suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie
Abilify Maintena 960 mg suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie
aripiprazole

- Doit être administré par un professionnel de la santé une fois tous les 2 mois. Lire les instructions complètes avant toute utilisation.
- La suspension injectable est à usage unique seulement.
- **Voie intramusculaire. Injection dans le muscle glutéal uniquement. Ne pas administrer par une autre voie.**
- Avant l'administration, inspectez visuellement la seringue pour détecter la présence de particules ou une décoloration.
- La suspension doit être uniforme, homogène, opaque et de couleur blanc laiteux. Ne pas utiliser Abilify Maintena en cas de décoloration ou si des particules sont présentes.

Contenu du kit

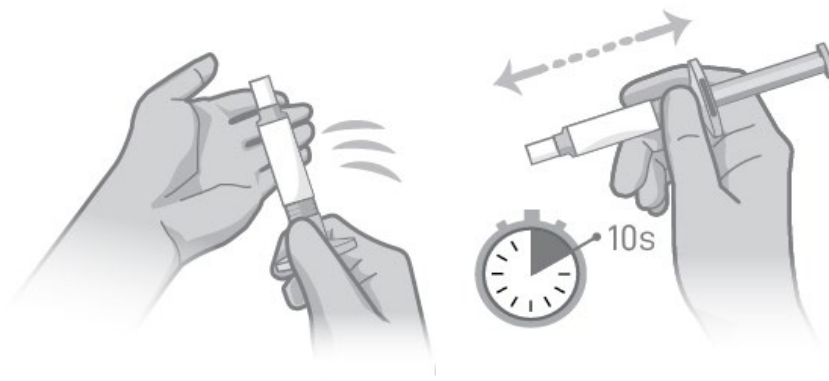
S'assurer que les composants indiqués ci-dessous sont fournis :

- Une seringue préremplie contenant Abilify Maintena 960 mg, ou 720 mg, suspension injectable à libération prolongée et deux aiguilles de sécurité.
- Une aiguille stérile de calibre 22 de 38 mm (1,5 pouce) avec embase noire.
- Une aiguille de calibre 21 stérile de 51 mm (2 pouces) avec embase verte.



Préparer l'injection

- Retirer la seringue de l'emballage.
- Tapoter la seringue dans la main au moins 10 fois.
- Après l'avoir tapotée, agiter vigoureusement la seringue pendant au moins 10 secondes.



Sélectionner l'aiguille appropriée

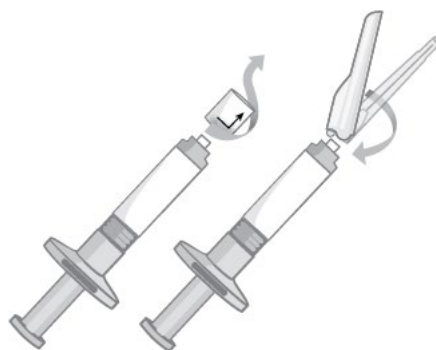
Pour administration intramusculaire dans le muscle fessier uniquement.

Le choix de l'aiguille est déterminé par le type corporel du patient.

| Morphologie | Taille de l'aiguille | Couleur de la protection de l'aiguille |
|---|----------------------|--|
| Non obèse (IMC < 28 kg/m ²) | 38 mm, calibre 22 | Noire |
| Obèse (IMC > 28 kg/m ²) | 51 mm, calibre 21 | Verte |

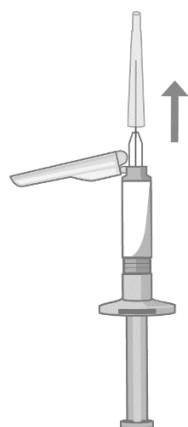
Fixer l'aiguille

- Tourner et retirer le capuchon de la seringue préremplie.
- Tout en tenant la base de l'aiguille, s'assurer que l'aiguille est fermement fixée sur le dispositif de sécurité en exerçant une poussée et la faire tourner doucement dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit BIEN FIXÉE sur la seringue.



Expulser l'air

- Au moment de procéder à l'injection, tenir la seringue en position verticale et retirer le capuchon de l'aiguille en tirant vers le haut. **Ne pas** tourner le capuchon de l'aiguille car cela pourrait dévisser l'aiguille de la seringue.

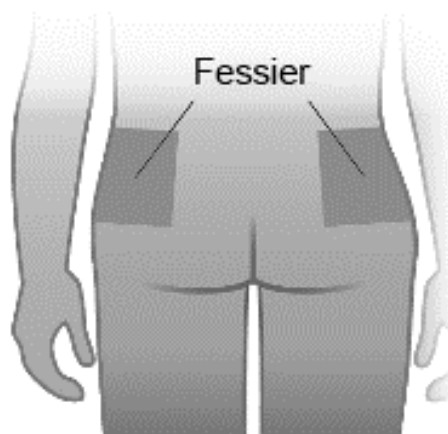


- Faire avancer lentement la tige du piston vers le haut pour expulser l'air et jusqu'à ce que la suspension remplisse la base de l'aiguille.
- Injecter immédiatement après avoir expulsé l'air de la seringue.



Injecter la dose

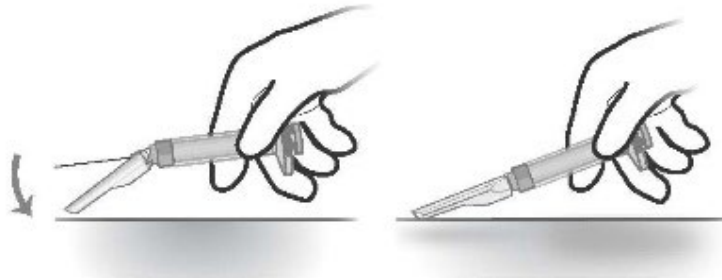
- Injecter lentement tout le contenu par voie intramusculaire dans le muscle fessier du patient. **Ne pas administrer par une autre voie.**
- Ne pas masser le site d'injection.



- Ne pas oublier d'alterner les sites d'injection entre les deux muscles fessiers.
- En cas d'initiation du protocole avec deux injections, chaque injection doit être pratiquée dans un muscle fessier différent. NE PAS injecter les deux injections de manière concomitante dans le même muscle fessier.
- Rechercher les signes ou les symptômes d'une éventuelle administration qui aurait été effectuée par inadvertance en intraveineuse.

Procédure de mise au rebut

- Après l'injection, enclencher le dispositif de sécurité de l'aiguille en appuyant le bouclier de sécurité sur une surface dure pour recouvrir l'aiguille et verrouiller le bouclier.



- Jeter immédiatement la seringue usagée et l'aiguille inutilisée dans un récipient pour objets tranchants homologué.
- L'aiguille inutilisée ne doit pas être conservée pour une utilisation ultérieure.

