

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

aripiprazole

**ABILIFY MAINTENA 720 mg
et 960 mg,****suspension injectable à libération prolongée en seringue
préremplie****Inscription : Primo-inscription****Complément de gamme****Adopté par la Commission de la transparence le 23 octobre 2024**

- Schizophrénie
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole.

Pas de progrès des nouvelles présentations ABILIFY MAINTENA 720 mg et ABILIFY MAINTENA 960 mg (aripiprazole LP), suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie **en injection bimestrielle** par rapport aux présentations déjà disponibles ABILIFY MAINTENA 300 mg et ABILIFY MAINTENA 400 mg (aripiprazole LP **en injection mensuelle**).

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Octobre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription d'un complément de gamme
Précisions	Ces spécialités sont des compléments de gamme des spécialités ABILIFY MAINTENA 300 mg et ABILIFY MAINTENA 400 mg (aripiprazole LP), poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en injection mensuelle. Pour rappel, dans son avis de réévaluation du 20 juillet 2022¹, la Commission a octroyé à ces dernières spécialités un service médical rendu (SMR) important dans l'indication AMM et a considéré qu'ABILIFY MAINTENA (aripiprazole), dans le cadre de la stratégie qui consiste à stabiliser le patient par la même molécule orale au préalable, apportait une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au palmitate de palipéridone en injection mensuelle (XEPLION) dans la stratégie de traitement d'entretien de la schizophrénie chez des patients ayant été initialement stabilisés sous antipsychotiques oraux dans le respect de leurs AMM respectives.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	Aripiprazole (N05AX12) ABILIFY MAINTENA 720 mg, suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie – 1 seringue préremplie copolymère de cycloooléfines (COC) de 2,4 mL + 2 aiguilles sécurisées (CIP : 34009 302 897 1 6) ABILIFY MAINTENA 960 mg, suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie – 1 seringue préremplie copolymère de cycloooléfines (COC) de 3,2 mL + 2 aiguilles sécurisées (CIP : 34009 302 897 2 3)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	OTSUKA PHARMACEUTICALS FRANCE (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 15/11/2013 : présentations en flacons en injections mensuelles : ABILIFY MAINTENA 300 mg et ABILIFY MAINTENA 400 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée (respectivement CIP 34009 277 218 4 7 et 34009 277 219 0 8) Date des principaux rectificatifs et teneur : – 24/04/2015 : ajout d'une nouvelle présentation en seringue préremplie en injections mensuelles ABILIFY MAINTENA 400 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie (CIP 34009 300 189 7 2) – 25/03/2024 : ajout de deux nouveaux dosages en seringues préremplies en injections bimestrielles ABILIFY MAINTENA 720 mg et ABILIFY MAINTENA 960 mg, suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie (respectivement CIP 34009 302 897 1 6 et 34009 302 897 2 3, objet du présent avis)

¹ Avis de la Commission du 20 juillet 2022. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3361550/fr/abilify-maintena-aripiprazole-traitement-d-entretien-de-la-schizophrénie [accédé le 29/08/2024]

Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	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, 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. Pour plus de précisions concernant l'oubli de doses ou les populations particulières notamment, se référer au RCP.
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 23 octobre 2024.

2. Complément d'informations

L'évaluation des spécialités ABILIFY MAINTENA 720 mg et ABILIFY MAINTENA 960 mg (aripiprazole LP), **en injection bimestrielle** repose en partie sur une étude de phase Ib (NCT04030143 – étude Harlin et al.²), randomisée, en ouvert, d'une durée de 32 semaines, à doses multiples et en groupes parallèles, multicentrique, dont l'objectif principal était à la fois d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique de l'aripiprazole 960 mg LP **en injection bimestrielle** et de comparer la pharmacocinétique de l'aripiprazole 960 mg LP **en injection bimestrielle** par rapport à l'aripiprazole 400 mg LP **en**

² Harlin M, Yildirim M, Suchet P et al. A Randomized, Open-Label, Multiple-Dose, Parallel-Arm, Pivotal Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Aripiprazole 2-Month Long-Acting Injectable in Adults With Schizophrenia or Bipolar I Disorder. CNS Drugs. 2023 ; 37 : 337-50.

injection mensuelle chez des patients adultes atteints de schizophrénie ou de troubles bipolaires de type I.

L'efficacité d'ABILIFY MAINTENA 720 mg et ABILIFY MAINTENA 960 mg (aripiprazole LP), **en injection bimestrielle** dans le traitement de la schizophrénie a été également étayée par l'efficacité établie d'ABILIFY MAINTENA 300 mg et 400 mg (aripiprazole LP) **en injection mensuelle** ; le rappel des données d'efficacité des spécialités ABILIFY MAINTENA 300 mg et 400 mg (aripiprazole LP) **en injection mensuelle** examinés lors de la dernière réévaluation par la Commission (avis CT du 20 juillet 2022¹) est détaillé en annexe.

Le laboratoire a par ailleurs également fourni les résultats d'une analyse post-hoc³ de l'étude Harlin et al. précitée dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'ABILIFY MAINTENA 960 mg (aripiprazole LP) **en injection bimestrielle** dans la sous-population de patients atteints de schizophrénie ; ces résultats ne seront pas détaillés compte-tenu de leur caractère exploratoire.

2.1 Etude de Harlin et al.

Il s'agit d'une étude de phase Ib (NCT04030143 – étude Harlin et al.⁴), randomisée, en ouvert, d'une durée de 32 semaines, à doses multiples et en groupes parallèles, multicentrique, dont l'objectif principal était à la fois d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique de l'aripiprazole 960 mg LP **en injection bimestrielle** et de comparer la pharmacocinétique de l'aripiprazole 960 mg LP **en injection bimestrielle** par rapport à l'aripiprazole 400 mg LP **en injection mensuelle** chez des patients adultes atteints de schizophrénie ou de troubles bipolaires de type I.

L'étude a été réalisée dans 16 centres aux Etats-Unis.

Un total de 266 patients a été randomisé selon un ratio d'allocation 1 :1 dont 132 patients dans le groupe aripiprazole LP 960 mg **en injection bimestrielle** (dont 92/132 (70%) atteints de schizophrénie) et 134 patients dans le groupe aripiprazole LP 400 mg **en injection mensuelle** (dont 93/134 (69 %) atteints de schizophrénie). A noter qu'en cas d'intolérance, une réduction de dose de l'aripiprazole 960 mg LP **en injection bimestrielle** à 660 mg était autorisée (**ne correspondant pas à la dose réduite actuellement validée par l'AMM de 720 mg**) tandis qu'une réduction de dose de l'aripiprazole 400 mg LP **en injection mensuelle** à 300 mg était autorisée. La grande majorité des patients (99,2 % (n=131/132) dans le groupe aripiprazole LP 960 mg **en injection bimestrielle** et 98,5 % (n=132/134) dans le groupe aripiprazole LP 400 mg **en injection mensuelle**) n'ont pas eu de réduction de dose. Un patient dans le groupe aripiprazole LP 960mg **en injection bimestrielle** et deux patients dans le groupe aripiprazole LP 400mg **en injection mensuelle** ont eu une réduction de dose.

Parmi les caractéristiques à l'inclusion, les patients devaient être stables cliniquement sous antipsychotiques atypique⁵ (excepté clozapine) depuis au moins 2 mois et avoir des antécédents de tolérance à l'aripiprazole oral et/ou à aripiprazole LP 400 mg en injection mensuelle. Si cette tolérance n'était

³ Citrome L., Such P, Yildirim M et al. Safety and Efficacy of Aripiprazole 2-Month Ready-to-Use 960 mg : Secondary Analysis of Outcomes in Adult Patients With Schizophrenia in a Randomized, Open-label, Parallel-Arm, Pivotal Study. J Clin Psychiatry. 2023 ; 84 (5)

⁴ Harlin M, Yildirim M, Suchet P et al. A Randomized, Open-Label, Multiple-Dose, Parallel-Arm, Pivotal Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Aripiprazole 2-Month Long-Acting Injectable in Adults With Schizophrenia or Bipolar I Disorder. CNS Drugs. 2023 ; 37 : 337-50.

⁵ Les antipsychotiques oraux étaient les suivants : aripiprazole, brexpiprazole, rispéridone, olanzapine, quétiapine, palipéridone, cariprazine, lurasidone, ziprasidone, ou asénapine ; ou ABILIFY MAINTENA 400 mg.

pas établie, une évaluation de la tolérance à l'aripiprazole oral devait être réalisée au cours de la période de sélection, au moins 14 jours avant la première administration du traitement à l'étude⁶.

Le pourcentage de patients ayant complété l'étude a été de 77,3 % dans le groupe aripiprazole LP 960 mg **en injection bimestrielle** et 68,7 % dans le groupe aripiprazole LP 400 mg **en injection mensuelle** avec comme principales causes d'arrêt : le retrait du consentement (12,1 % versus 13,4 %), la tolérance (n=5 (3,7 %) versus n=10 (7,4 %) et la perte de vue (n=3 (2,2 %) versus n=7 (5,2 %)).

A noter parmi les caractéristiques à l'inclusion que le pourcentage de patients ayant reçu un traitement antérieur par aripiprazole oral était de 34,1 % dans le groupe aripiprazole LP 960 mg **en injection bimestrielle** versus 26,1 % dans le groupe aripiprazole LP 400 mg **en injection mensuelle** et le pourcentage de patients ayant reçu un traitement antérieur par aripiprazole LP 400 mg **en injection mensuelle** était respectivement de 4,5 % versus 2,2 % dans chacun des deux groupes, dans un contexte où l'AMM spécifie la nécessité d'être stabilisé sous aripiprazole.

L'analyse principale a démontré que les concentrations plasmatiques moyennes d'aripiprazole ainsi que les aires sous la courbe (ASC) temps-concentration ont été similaires entre l'aripiprazole 960 mg LP **en injection bimestrielle** après la 4^{ème} dose et l'aripiprazole 400 mg LP **en injection mensuelle** après les 7^{ème} ou 8^{ème} doses dans la population PK. Les concentrations plasmatiques moyennes maximales (C_{max}) ont également été similaires entre l'aripiprazole 960 mg LP **en injection bimestrielle** après la 4^{ème} dose et l'aripiprazole 400 mg LP **en injection mensuelle** après les 7^{ème} ou 8^{ème} doses.

Les résultats sont détaillés ci-dessous dans le Tableau 1 et en Figure 1.

Tableau 1. 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 – Population PK - Etude Harlin et al.

Paramètre	Ratio (Abilify Maintena 960 mg/Abilify Maintena 400 mg)	IC à 90 %
ASC0-56 ^a	1,006 ^c	0,851 - 1,190
C56/C28 ^b	1,011 ^d	0,893 - 1,145
C _{max} ^b	1,071 ^c	0,903 - 1,270

^aASC0-56 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.

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

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

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

⁶ Les patients sans antécédent de tolérance à l'aripiprazole devaient recevoir 3 doses de 10 mg d'aripiprazole par voie orale pendant 3 jours consécutifs (30 mg au total), en plus de leur antipsychotique oral, stabilisateur de l'humeur et, le cas échéant, antidépresseur, pendant au moins 14 jours avant la première administration d'aripiprazole.

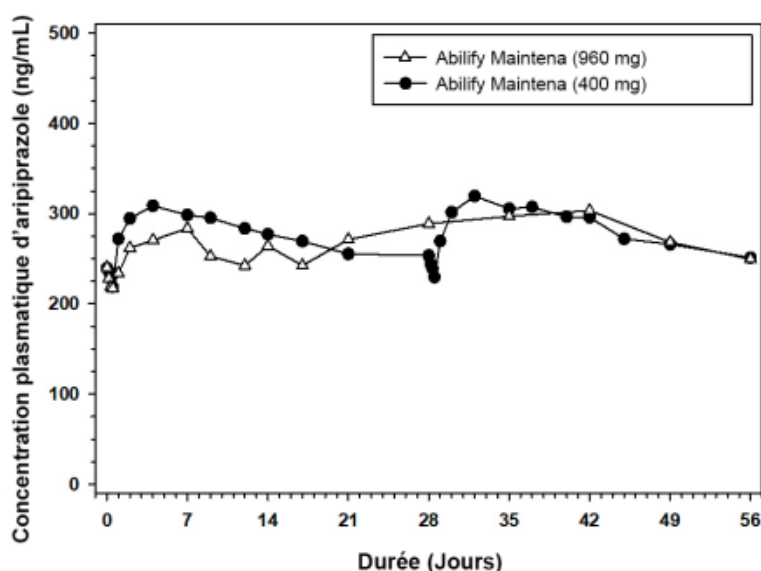


Figure 1. Concentrations plasmatiques moyennes d'aripiprazole après la quatrième administration d'ABILIFY MAINTENA 960 mg en injections bimestrielles (C56) ou les septième et huitième administrations d'ABILIFY MAINTENA 400 mg en injections mensuelles – Population PK – Etude Harlin et al.

L'étude comportait également des critères de jugement secondaires d'efficacité portant sur l'évaluation à 18 semaines des variations des scores CGI-I⁷, SWN-S⁸, PANSS⁹ et CGI-S¹⁰ chez les patients atteints de schizophrénie. Compte-tenu de leur caractère exploratoire ces résultats ne seront pas détaillés.

En termes de tolérance, l'ensemble des patients randomisés (n= 266) a reçu au moins une dose de traitement, constituant la population de tolérance.

Au total, le pourcentage de patients ayant rapporté des événements indésirables (EI) a été de 71,2% dans le groupe aripiprazole LP 960 mg **en injection bimestrielle** et 70,9 % dans le groupe aripiprazole LP 400 mg **en injection mensuelle** avec comme EI les plus fréquemment rapportés (fréquence ≥ 5 %) : une prise de poids (22,7 % dans le groupe aripiprazole LP 960 mg **en injection bimestrielle** versus 20,9% dans le groupe aripiprazole LP 400 mg **en injection mensuelle**), une douleur au site d'injection (18,2 % versus 9,0 %, respectivement), l'akathisie (9,8 % versus 9,0 %, respectivement), l'anxiété (8,3 % versus 7,5 %, respectivement), l'insomnie (7,6 % versus 8,2 %, respectivement), les céphalées (7,6 % versus 3,7 %, respectivement), les douleurs dentaires (1,5 % versus 7,5 %, respectivement) et la constipation (6,1 % versus 6,0 % respectivement).

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI graves a été de 4,5 % (6/132) dans le groupe aripiprazole LP 960 mg **en injection bimestrielle** et 6,0 % (8/134) dans le groupe aripiprazole LP 400 mg **en injection mensuelle**.

⁷ CGI-I (Clinical Global Impression – Improvement) : échelle mesurant l'amélioration ou la détérioration de l'état des patients

⁸ SWN-S (Subjective Well-being under Neuroleptic treatment – Short version) : auto-évalué par les patients et défini par 20 items dans 5 domaines (fonctionnement psychique, maîtrise de soi, fonctionnement physique, régulation émotionnelle et intégration sociale)

⁹ PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) : échelle de 30 items qui évalue l'intensité symptomatique des patients atteints de schizophrénie. Elle est divisée en 3 sous-échelles qui évaluent respectivement les symptômes positifs (7 items), les symptômes négatifs (7 items) et la psychopathologie générale (16 items). Chacun de ces 30 items est coté sur une échelle allant de 1 (symptôme absent) à 7 points (symptôme extrêmement intense). Le score global PANSS est donc compris entre 30 (le moins sévère) et 210 (plus haute sévérité)

¹⁰ CGI-S (Clinical Global Impression – Severity) : échelle évaluant la sévérité de l'état du patient

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été de 3,0 % (4/132) dans le groupe aripiprazole LP 960 mg **en injection bimestrielle** et 7,5% (10/134) dans le groupe aripiprazole LP 400 mg **en injection mensuelle**.

Un décès par arrêt cardiaque considéré comme non lié au traitement a été rapporté dans le groupe aripiprazole LP 960 mg **en injection bimestrielle**.

2.2 Données de tolérance actualisées

A noter que le laboratoire a fourni le Plan de Gestion des Risques (PGR) v12.1 en date du 7 juin 2023. Depuis la précédente évaluation par la Commission (avis de réévaluation du 20 juillet 2022¹), aucun nouveau risque important n'a été identifié.

De même, le laboratoire a fourni le 12^{ème} PSUR couvrant la période du 17 juillet 2020 au 16 juillet 2023. Depuis la précédente évaluation par la Commission (avis de réévaluation du 20 juillet 2022¹), des modifications de RCP ont été intégrées dans le RCP des spécialités ABILIFY MAINTENA 400 mg et 300 mg (aripiprazole LP) en injection mensuelle avec l'ajout de données sur l'exposition plasmatique maternelle dans la rubrique « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement » (cf. annexe 5.2. Tableau face/face des modifications).

3. Discussion

Au total, l'inscription des compléments de gamme ABILIFY MAINTENA 720 mg et ABILIFY MAINTENA 960 mg (aripiprazole LP), suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie **en injection bimestrielle** repose principalement sur des données de pharmacocinétique issues d'une étude menée chez 266 patients adultes atteints de schizophrénie ou de troubles bipolaires de type I et ayant rapporté des concentrations plasmatiques moyennes d'aripiprazole et d'aires sous la courbe temps-concentration similaires entre l'aripiprazole 960 mg LP **en injection bimestrielle** après la 4^{ème} dose et l'aripiprazole 400 mg LP **en injection mensuelle** après les 7^{ème} ou 8^{ème} doses.

L'efficacité de ces compléments de gamme a été extrapolée à partir des données d'efficacité établies avec les spécialités ABILIFY MAINTENA 300 mg et 400 mg (aripiprazole LP) **en injection mensuelle**.

En termes de tolérance, le profil de tolérance a été similaire entre les injections bimestrielles et les injections mensuelles d'aripiprazole avec toutefois davantage de réactions au site d'injection (18,2 % versus 9,0%, respectivement) et de prises de poids (22,7 % versus 20,9 %).

Cependant, la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- les données de pharmacocinétique portent principalement sur la dose de 960 mg seulement dans un contexte où la grande majorité des patients (99,2 % (n=131/132) dans le groupe aripiprazole LP 960 mg **en injection bimestrielle** et 98,5 % (n=132/134) dans le groupe aripiprazole LP 400 mg **en injection mensuelle**) n'ont pas eu de réduction de dose au cours de l'étude ; il est à noter que la dose de réduction évaluée au cours de l'étude ne correspondait pas à celle de l'AMM,
- la population d'analyse principale portant à la fois sur les patients adultes atteints de schizophrénie (70 % des patients) ou de troubles bipolaires de type I (hors AMM),
- le pourcentage limité de patients sous aripiprazole avant le début de l'étude dans un contexte où l'AMM spécifie la nécessité de stabilisation sous traitement par aripiprazole (34,1 % dans le groupe aripiprazole LP 960 mg **en injection bimestrielle** versus 26,1 % dans le groupe

aripiprazole LP 400 mg **en injection mensuelle** sous aripiprazole oral et respectivement 4,5 % versus 2,2 % sous aripiprazole LP 400 mg **en injection mensuelle**,

- les taux d'attritions importants observés dans l'étude de 22,7 % dans le groupe aripiprazole LP 960 mg **en injection bimestrielle** et 31,3 % dans le groupe aripiprazole LP 400 mg **en injection mensuelle**,
- la transposabilité des résultats à la population française, l'étude ayant été réalisée uniquement aux Etats-Unis,
- l'absence de données d'efficacité versus comparateur actif permettant de positionner le médicament dans la stratégie thérapeutique, dans un contexte où les autres alternatives thérapeutiques en forme à libération prolongée pouvant être administrées chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole (i.e., aripiprazole LP injection mensuelle ou rispéridone LP injection bimensuelle) ont démontré leur non-infériorité versus comparateur actif,
- l'absence de données comparatives en termes de qualité de vie et d'observance par rapport aux injections mensuelles d'aripiprazole actuellement disponibles.

Compte tenu des données de pharmacocinétique, des données d'efficacité extrapolées de la formulation en injections mensuelles et des données de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire des spécialités ABILIFY MAINTENA 720 mg et ABILIFY MAINTENA 960 mg (aripiprazole LP), en injection bimestrielle sur la morbi-mortalité.

Aucun impact supplémentaire sur la qualité de vie ou l'observance au regard de son schéma d'administration (injections bimestrielles) par rapport aux injections mensuelles d'aripiprazole notamment n'a été démontré.

Aucun impact supplémentaire des spécialités ABILIFY MAINTENA 720 mg et ABILIFY MAINTENA 960 mg (aripiprazole LP), en injection bimestrielle sur l'organisation des soins actuelle n'a été démontré.

4. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime :

4.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence de la schizophrénie. Ils sont utilisés dans le traitement de la phase aiguë et en traitement d'entretien dans la prévention des rechutes.

Le choix de l'antipsychotique tient compte de la réponse aux traitements reçus antérieurement, du profil de tolérance des antipsychotiques et de la susceptibilité individuelle du patient aux effets indésirables. Les antipsychotiques de seconde génération sont recommandés en première intention car ils disposent d'une meilleure tolérance que celle des antipsychotiques de première génération. La monothérapie antipsychotique doit être privilégiée.

Un abord multidimensionnel des patients souffrant de schizophrénie est nécessaire. Les traitements médicamenteux doivent être associés à des psychothérapies individuelles ou de groupe, à des prises en charge institutionnelles ou familiales et à des interventions sociales.

La prescription d'une forme injectable longue durée d'action peut être envisagée lorsque le patient exprime une préférence pour ce type de traitement et/ou lorsque des difficultés de maintien de

l'observance sont présents chez les patients suffisamment stabilisés par traitement oral lors de la phase initiale du traitement.

Pour rappel, dans son dernier avis de réévaluation du 20 juillet 2022, la Commission a considéré que les spécialités ABILIFY MAINTENA 300 mg et ABILIFY MAINTENA 400 mg (aripiprazole LP) en injection mensuelle étaient des alternatives préférentielles à XEPLION (palmitate de palipéridone) en injection mensuelle en termes d'acceptabilité et de qualité de vie dans la stratégie de traitement d'entretien des patients ayant été initialement stabilisés sous antipsychotiques oraux dans le respect de leurs AMM respectives. Il était également souligné que la supériorité en termes d'efficacité vis-à-vis des autres antipsychotiques injectables à longue durée d'action de 2^{nde} génération n'avait en revanche pas été démontrée.

Les nouveaux dosages ABILIFY MAINTENA 720 mg et ABILIFY MAINTENA 960 mg (aripiprazole LP), suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie en injection bimestrielle constituent des alternatives thérapeutiques dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole, dans les situations où l'espacement des injections n'est pas préjudiciable au suivi médical du patient, notamment à l'instauration du traitement.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>). Il est à noter que le RCP des spécialités ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) a été mis à jour avec l'ajout de données sur l'exposition plasmatique maternelle dans la rubrique « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement » (cf. annexe 5.2. Tableau face/face des modifications de RCP). L'exposition plasmatique maternelle étant maintenue pendant une durée allant jusqu'à 34 semaines après une dose unique d'ABILIFY MAINTENA (aripiprazole), celle-ci doit être prise en considération lors de l'initiation du traitement chez les femmes en âge de procréer, considérant une éventuelle future grossesse ou allaitement. L'exposition maternelle à ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) avant et pendant la grossesse pouvant entraîner des effets indésirables chez le nouveau-né, ce traitement ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si cela est absolument nécessaire.

4.2 Comparateurs cliniquement pertinents

La Commission de la transparence considère que ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) en injection bimestrielle s'intègre dans une stratégie qui consiste à stabiliser le patient par la forme orale d'une molécule avant de passer en traitement d'entretien avec la forme injectable de la même molécule à des fréquences d'administrations variables selon l'AMM. Aussi, les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) sont les stratégies qui aboutissent à la mise en place d'un traitement d'entretien injectable après stabilisation par une voie orale dans le respect des AMM.

Les comparateurs cliniquement pertinents des spécialités ABILIFY MAINTENA 720 mg et ABILIFY MAINTENA 960 mg (aripiprazole LP), suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie **en injection bimestrielle** sont les autres antipsychotiques de seconde génération à libération prolongée indiqués dans le traitement d'entretien de la schizophrénie et étant recommandés en première intention car moins pourvoyeurs d'effets indésirables que les antipsychotiques de première génération, à savoir :

- les mêmes que ceux identifiés pour les spécialités ABILIFY MAINTENA 300 mg et ABILIFY MAINTENA 400 mg (aripiprazole LP) **en injection mensuelle** (cf. avis de la Commission de la Transparence du 20/07/2022¹),
- les spécialités ABILIFY MAINTENA 300 mg et ABILIFY MAINTENA 400 mg (aripiprazole LP) **en injections mensuelles**,
- ainsi que les antipsychotiques de seconde génération à libération prolongée récemment évalués par la Commission : BYANLI (palmitate de palipéridone LP) et OKEDI (rispéridone LP).

4.3 Service Médical Rendu

- La schizophrénie est une maladie sévère compte tenu du handicap qu'elle entraîne, de l'âge de début (fin de l'adolescence, adulte jeune) et de son retentissement personnel, social, familial ou professionnel. Son évolution est le plus souvent chronique, du fait de symptômes résiduels ou de rechutes, fréquentes dans la maladie. Elle est souvent associée à de nombreuses comorbidités psychiatriques et somatiques.
- Les spécialités ABILIFY MAINTENA 720 mg et ABILIFY MAINTENA 960 mg (aripiprazole LP), suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie **en injection bimestrielle** sont un traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole.
- Le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités ABILIFY MAINTENA 720 mg et ABILIFY MAINTENA 960 mg (aripiprazole LP), suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie **en injection bimestrielle** est important dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole.
- Les spécialités ABILIFY MAINTENA 720 mg et ABILIFY MAINTENA 960 mg (aripiprazole LP), suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie **en injection bimestrielle** constituent des alternatives thérapeutiques dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole, dans les situations où l'espacement des injections n'est pas préjudiciable au suivi médical du patient, au regard des thérapies disponibles.

→ Intérêt de santé publique

les spécialités ABILIFY MAINTENA 720 mg et ABILIFY MAINTENA 960 mg (aripiprazole LP), suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie **en injection bimestrielle** ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par les spécialités ABILIFY MAINTENA 720 mg et ABILIFY MAINTENA 960 mg (aripiprazole LP), suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie **en injection bimestrielle** est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM et aux posologies de l'AMM.

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

4.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- des données de pharmacocinétique ayant rapporté des concentrations plasmatiques moyennes d'aripiprazole et d'aires sous la courbe temps-concentration similaires entre l'aripiprazole 960 mg LP en injection bimestrielle après la 4^{ème} dose et l'aripiprazole 400 mg LP en injection mensuelle après les 7^{ème} ou 8^{ème} doses lors d'une étude comparative ayant plusieurs limites soulevées (indication clinique hors AMM (trouble bipolaire de type I) dans 30 % des cas, traitement antérieur sous aripiprazole pour seulement un tiers des patients, données uniquement disponibles pour la dose de 960 mg, taux d'attrition importants, transposabilité),
- de l'absence de données d'efficacité versus comparateur actif permettant de positionner le médicament dans la stratégie thérapeutique, dans un contexte où les autres alternatives thérapeutiques en forme à libération prolongée pouvant être administrées chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole (i.e., aripiprazole LP injection mensuelle ou rispéridone LP injection bimensuelle) ont démontré leur non-infériorité versus comparateur actif,
- de l'absence de données permettant d'étayer une amélioration de l'observance, de la tolérance et/ou de la qualité de vie des patients par rapport aux injections mensuelles notamment,

mais prenant en compte

- le profil d'efficacité connu de l'aripiprazole en injection mensuelles actuellement disponible,
- les données de tolérance ayant rapporté un profil de tolérance similaire entre les injections bimestrielles et les injections mensuelles avec toutefois davantage de réactions au site d'injection (18,2% versus 9,0%, respectivement) et de prises de poids (22,7 % versus 20,9 %, respectivement),
- l'intérêt à disposer de formulations galéniques permettant un schéma d'administration différent sans toutefois d'amélioration formellement démontrée sur la qualité de vie ou l'acceptabilité,

la Commission considère que les spécialités ABILIFY MAINTENA 720 mg et ABILIFY MAINTENA 960 mg (aripiprazole LP), suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie en injection bimestrielle sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites ABILIFY MAINTENA 300 mg et ABILIFY MAINTENA 400 mg (aripiprazole LP en injection mensuelle).

4.5 Population cible

L'introduction de ce complément de gamme dans la stratégie thérapeutique de traitement d'entretien des patients atteints de schizophrénie stabilisés sous aripiprazole n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 20/07/2022¹ des spécialités ABILIFY MAINTENA 300 mg et ABILIFY MAINTENA 400 mg (aripiprazole LP) en injections mensuelles).

4.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

5. Annexes

5.1 Rappel des données d'efficacité des spécialités ABILIFY MAINTENA 400 mg et ABILIFY MAINTENA 300 mg (aripiprazole LP), poudre pour suspension injectable à libération prolongée en injection mensuelle (avis CT de réévaluation du 20/07/2022)

« Pour rappel, les données évaluées dans le cadre de la primo-inscription de ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) 300 et 400 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en injection mensuelle étaient les suivantes (avis CT du 23/04/2014¹¹) :

- une étude (étude 247 d'une durée de 38 semaines, 937 patients inclus, 662 patients randomisés) a comparé l'efficacité de l'aripiprazole LP 400 mg ou 300 mg en une injection intramusculaire mensuelle à celle de l'aripiprazole oral 10-30 mg/jour chez des patients atteints de schizophrénie dont les symptômes étaient stabilisés sous aripiprazole oral. La proportion de patients avec une exacerbation des symptômes psychotiques après 26 semaines de traitement a été de 7,12 % (ET : 1,62) dans le groupe aripiprazole LP 400-300 mg/mois versus 7,76 % (ET : 1,72) dans le groupe aripiprazole oral 10-30 mg/jour soit une différence de - 0,64 % (IC 95 % : [- 5,26 à 3,99]) qui a permis de conclure à la non-infériorité d'ABILIFY MAINTENA 400-300 mg/mois par rapport à l'aripiprazole oral,
- une étude (étude 246 d'une durée de 52 semaines, 843 patients inclus, 403 patients randomisés) randomisée en double aveugle a évalué l'efficacité de l'aripiprazole LP 400 mg ou 300 mg/mois versus placebo chez des patients atteints de schizophrénie stabilisés sous aripiprazole LP 400-300 mg/mois. L'étude a été arrêtée sur la base des résultats d'une analyse intermédiaire. Le délai jusqu'à survenue d'une exacerbation des symptômes psychotiques a été significativement plus court chez les patients ayant reçu le placebo en comparaison à ceux traités par aripiprazole LP 400-300 mg/mois (HR : 5,03 ; IC 95 % [3,15 à 8,0]). »

Les nouvelles données à l'appui de la réévaluation de ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) sont principalement :

- Données de qualité de vie issues de l'étude QUALIFY : étude de phase III de non-infériorité (avec analyse de la supériorité prévue au protocole), multicentrique, randomisée en ouvert (avec évaluation en aveugle par l'investigateur du critère de jugement principal), de l'aripiprazole LP (ABILIFY MAINTENA) par rapport au palmitate de palipéridone (XEPLION) chez des patients adultes atteints de schizophrénie dont l'objectif principal était d'évaluer la qualité de vie.
- Données issues d'une comparaison indirecte de la littérature : la méta-analyse en réseau d'Ostuzzi et al. publiée en 2021 évaluant les données récentes concernant la proportion de rechute et l'acceptabilité des antipsychotiques à action prolongée chez les patients adultes atteints de psychoses non affectives.

¹¹ Avis de la Commission du 23 avril 2014. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1743369/fr/abilify-maintena-aripiprazole [accédé le 7 octobre 2024]

De plus une étude observationnelle de cohortes issue des données du SNDS, l'étude ETAP, a permis de décrire l'utilisation des APAP dont l'ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) dans la prise en charge de la schizophrénie

Efficacité et acceptabilité

Données de comparaisons indirectes

Les résultats de la méta analyse d'Ostuzzi et al. (2021) ont montré que :

- Sur les rechutes : la palipéridone (3-mois), l'aripiprazole (RR = 0,51 ; IC95% 0,28-0,93]) et la fluphénazine ont été supérieurs à l'halopéridol
- Sur l'acceptabilité (proportion de patients ayant arrêté l'étude avant sa fin toutes causes confondues) : l'aripiprazole a été supérieur au brompéridol (RR = 2,10 ; IC95% : [1,03-4,28]), à la fluphénazine (RR = 1,37 ; IC95% [1,06-1,76]), à la palipéridone (1-mois) (RR = 1,43 ; IC95% [1,14 ; 1,79]), à la pipotiazine, (RR = 1,50 ; IC95% [1,09 ; 2,05]), et à la rispéridone (RR = 1,42 ; IC95% [1,11-1,82]).

Qualité de vie

Etude QUALIFY

Parmi les 295 patients inclus dans l'étude randomisée (1 : 1) en ouvert, 62 % (N=183) ont terminé l'étude avec 67,6 % (N=100) dans le groupe aripiprazole et 56,5 % (83 patients) dans le groupe palipéridone. A noter que 57 (69 %) patients de l'étude QUALIFY ont reçu le traitement par palmitate de palipéridone à la dose correspondant au RCP américain, limitant la transposabilité des données à la population française.

A l'inclusion les caractéristiques démographiques des patients ont été similaires entre les deux groupes de traitement. Au total, 97,5 % des patients avaient au moins un traitement concomitant ou un traitement récemment utilisé dont 25,6 % étaient traités par benzodiazépine (27,1 % dans le groupe aripiprazole et 24,1 % dans le groupe palipéridone).

Au total, la variation moyenne du score QLS total entre l'inclusion et la semaine 28 a été de 7,5 points dans le groupe aripiprazole (n = 104) et de 2,8 points dans le groupe palipéridone (n = 86) avec une différence intragroupe de 4,7 points avec un IC95% [0,32 ; 9,02] ; p=0,036 dans l'analyse en FAS ; au sein de la population per-protocol, la différence moyenne du score QLS total entre l'inclusion et la semaine 28 a été de 3,9 points en faveur de l'aripiprazole avec un IC95% [-0,5 ; 8,29].

La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (test bilatéral) ayant été >-5 points, la non-infériorité de l'aripiprazole LP par rapport à la palipéridone LP a été démontrée sur ce critère.

La non-infériorité ayant été démontrée sur ce critère, la supériorité a également été testée montrant une amélioration statistiquement significative du score QLS dans le groupe aripiprazole versus palipéridone (borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % >0 point).

Tolérance

Les nouvelles données analysées n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux de tolérance particuliers à ceux déjà connu pour l'aripiprazole LP. Les événements indésirables (EI) les plus fréquents ont concerné les céphalées, les rhinopharyngites, l'anxiété, la prise de poids, les surdosages accidentels et l'insomnie. Les EI d'intérêt particuliers retrouvés dans les études ont concerné les EI liés au syndrome extrapyramidal, l'augmentation de la prolactine et les EI liés aux réactions au site d'injection.

A noter que des études de pharmacovigilances sont en cours afin de caractériser le risque de symptômes extrapyramidaux d'ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) :

- une étude de tolérance (31-10-270) pour évaluer la tolérance à long-terme de l'aripiprazole LP, notamment le risque d'événements liés aux symptômes extrapyramidaux au cours du traitement par aripiprazole LP.
- une étude de sécurité post-AMM (PASS [post authorization safety study], étude 15893N) afin de caractériser le risque de symptômes extrapyramidaux de l'aripiprazole IM à action prolongée.

Données d'utilisation

L'étude ETAP est une étude observationnelle de cohortes de patients atteints de schizophrénie, réalisée à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) du 1er janvier 2012 au 31 décembre 2017.

Sur les 456 003 patients atteints de schizophrénie et traités par des antipsychotiques inclus dans cette étude, la quasi-totalité des patients avaient été exposés aux antipsychotiques oraux (96 %), tandis que l'exposition aux APAP de 1ère et 2ème génération restait minoritaire (respectivement 17 % et 16 %). Les 3 APAP les plus prescrits étaient l'halopéridol (11 % des patients), la rispéridone (10 %) et la palipéridone d'administration mensuelle (9 %). Sur les 12 373 patients atteints de schizophrénie et ayant initié un APAP, 32 % ont débuté un traitement par ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP). Une diminution de la consommation des soins de santé dans l'année qui suit l'instauration d'un APAP a été observée, quel que soit l'APAP (1ère ou 2ème génération) par rapport à l'année précédente, à l'exception du nombre de séjours ambulatoires ayant augmenté. Chez les utilisateurs prévalents et incidents d'APAP, le risque de rechute observé diminuait lors des périodes d'exposition aux APAP par rapport aux périodes de non-exposition à un traitement antipsychotique, la rechute étant majoritairement caractérisée par l'hospitalisation pour motif psychiatrique.

Discussion

Au total, la supériorité de l'aripiprazole LP en injection mensuelle a été démontrée par rapport au palmitate de palipéridone à injection mensuelle sur la qualité de vie avec une quantité d'effet modeste (différence de 4,7 points sur la variation moyenne du score QLS total) sur une durée limitée (28 semaines) au cours de l'étude QUALIFY. Par ailleurs, les résultats de la méta analyse d'Ostuzzi et al. (2021) ont montré une supériorité de l'aripiprazole par rapport à la palipéridone en injection mensuelle en termes d'acceptabilité (pourcentage d'arrêt de traitement toute cause confondues).

Ces résultats sont limités par les éléments suivants

- des taux d'attrition non négligeable observés dans l'étude QUALIFY (29,7 % dans le groupe aripiprazole versus 36,7 % dans le groupe palmitate de palipéridone) principalement dus à des événements indésirables (11,1 % versus 19,7 % dans chaque groupe respectivement),
- le biais de mesure induit par le design de l'étude QUALIFY (simple aveugle) alors qu'une étude en double-aveugle était possible de par le schéma d'administration mensuel des deux traitements,
- l'absence de données d'efficacité ayant démontré la supériorité versus autres antipsychotiques injectables à longue durée d'action de 2nde génération.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été rapporté.

Au total, les nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier l'impact d'ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) sur la morbi-mortalité.

Un modeste impact a été démontré sur la qualité de vie versus palmitate de palipéridone LP en injection mensuelle au travers de l'étude QUALIFY en simple aveugle, et sur une courte durée (28 semaines).

En conséquence, ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert en termes de qualité de vie et d'acceptabilité dans la stratégie de traitement d'entretien sous antipsychotiques injectables des patients initialement stabilisés sous antipsychotiques oraux. Aucune supériorité en termes d'efficacité vis-à-vis des autres antipsychotiques injectables LP de 2^{de} génération n'a en revanche été démontrée. »

5.2 Tableau face/face des modifications de RCP des spécialités ABILIFY MAINTENA 400 mg et ABILIFY MAINTENA 300 mg (aripiprazole LP), poudre pour suspension injectable à libération prolongée en injection mensuelle depuis la précédente évaluation par la Commission

Dernier RCP ABILIFY MAINTENA 400/300 soumis à la Commission de la Transparence (2020)	RCP ABILIFY MAINTENA 400/300 actuel (2024)
4.6 Fertilité, grossesse et allaitement Grossesse Aucune étude contrôlée spécifique n'a été réalisée avec l'aripiprazole chez la femme enceinte. Des anomalies congénitales ont été rapportées ; cependant, une relation de causalité avec l'aripiprazole n'a pas pu être établie. Les études chez l'animal n'ont pas pu exclure une toxicité potentielle sur le développement (voir rubrique 5.3). Les patientes doivent être averties de la nécessité d'informer leur médecin de toute grossesse ou désir de grossesse au cours du traitement par aripiprazole. En raison de l'insuffisance des données de sécurité chez l'homme et des interrogations suscitées par les études de reproduction chez l'animal, ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si le bénéfice attendu justifie clairement le risque potentiel pour le fœtus. Les prescripteurs doivent être conscients de la longue durée d'action d'Abilify Maintena. Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont l'aripiprazole) pendant le troisième trimestre de la grossesse présentent un risque d'effets indésirables, incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de	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).

Allaitement

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

Fertilité

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

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.