

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**TEVA-ARIPIRAZOLE**

Comprimés d'aripiprazole, USP

à 2 mg, à 5 mg, à 10 mg, à 15 mg, à 20 mg et à 30 mg

Antipsychotique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Date de préparation :
Le 3 juillet 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 240750

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	17
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	36
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	40
SURDOSAGE.....	43
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	44
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	47
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	47
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	48
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	48
ÉTUDES CLINIQUES	48
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	52
TOXICOLOGIE.....	55
RÉFÉRENCES.....	69
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	70

PrTEVA-ARIPIPRAZOLE

Comprimés d'aripiprazole, USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation / teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg et 30 mg	Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

Schizophrénie

TEVA-ARIPIPRAZOLE (aripiprazole) est indiqué pour le traitement de la schizophrénie chez l'adulte. Lors d'études cliniques contrôlées, on a constaté que l'aripiprazole est associé à une atténuation des symptômes positifs et négatifs.

L'aripiprazole s'est révélé plus efficace que le placebo pour maintenir une amélioration clinique sur une période pouvant atteindre 26 semaines chez l'adulte.

Enfants (< 18 ans)

Au moment de prescrire l'aripiprazole à un adolescent (âgé de 15 à 17 ans) atteint de schizophrénie le clinicien doit tenir compte des préoccupations relatives à l'innocuité associées à tous les antipsychotiques, notamment : le gain de poids, l'hyperlipidémie, l'hyperglycémie et les effets extrapyramidaux, qui peuvent être plus fréquents ou plus graves dans cette population de patients que chez les adultes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES). L'aripiprazole ne devrait être prescrit à des adolescents atteints de schizophrénie que par des cliniciens expérimentés dans le diagnostic et le traitement d'adolescents atteints de maladies psychiatriques et dans le dépistage précoce et la prise en charge des problèmes d'innocuité susmentionnés associés à cette classe de médicament.

Schizophrénie

TEVA-ARIPIPRAZOLE est indiqué pour le traitement de la schizophrénie chez les adolescents âgés de 15 à 17 ans.

On a évalué l'innocuité et l'efficacité de l'aripiprazole dans le cadre d'un essai clinique d'une durée de six semaines mené chez des adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie. TEVA-ARIPIPRAZOLE n'est pas indiqué pour le traitement de la schizophrénie chez les adolescents âgés de moins de 15 ans, en raison de l'insuffisance des données concernant son innocuité et son efficacité dans cette population de patients (voir EFFETS INDÉSIRABLES; ÉTUDES CLINIQUES, Schizophrénie, Adolescents).

L'innocuité et l'efficacité de l'aripiprazole durant un traitement de longue durée n'ont pas été systématiquement évaluées chez les adolescents atteints de schizophrénie. Lorsque l'aripiprazole est administré pendant des périodes prolongées chez des adolescents atteints de schizophrénie, le médecin doit réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du médicament chez chaque patient.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

TEVA-ARIPIPRAZOLE n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence. Consulter les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes et Populations particulières. L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les patients âgés de 65 ans et plus. Il faut administrer l'aripiprazole avec prudence aux patients âgés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-ARIPIPRAZOLE (aripiprazole) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue au médicament ou à l'un des excipients du produit. Consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence

Les patients âgés atteints de démence traités par un antipsychotique atypique présentent un risque de décès plus élevé que ceux recevant un placebo. Une analyse des résultats de 13 essais cliniques contrôlés par placebo visant à évaluer divers antipsychotiques (durée modale de 10 semaines) chez de tels patients a mis en évidence un taux de mortalité 1,6 fois plus élevé, en moyenne, chez les patients traités. Même si les causes variaient, la plupart des décès étaient d'origine cardiovasculaire (p. ex. insuffisance cardiaque ou mort subite) ou infectieuse (p. ex. pneumonie) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS,

Généralités

Régulation de la température corporelle

Les antipsychotiques peuvent perturber la capacité de l'organisme à réduire la température centrale du corps. Il est recommandé de faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit TEVA-ARIPRAZOLE à des patients exposés à des conditions susceptibles de favoriser l'élévation de la température centrale (p. ex. activité physique intense, exposition à une chaleur extrême, administration concomitante de médicaments à action anticholinergique ou déshydratation) (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Carcinogénèse et mutagénèse

Pour obtenir des données sur les recherches menées chez l'animal, consulter la partie II intitulée TOXICOLOGIE.

Effets cardiovasculaires

Hypotension orthostatique

L'aripiprazole peut être associé à une hypotension orthostatique, qui pourrait être attribuable à son effet antagoniste sur les récepteurs α_1 -adrénergiques. L'aripiprazole peut provoquer une hypotension orthostatique, de la tachycardie, des étourdissements et, parfois une syncope, en particulier à l'instauration du traitement. La fréquence d'événements associés à l'hypotension orthostatique au cours d'essais à court terme contrôlés par placebo chez des adultes recevant l'aripiprazole par voie orale (n = 2 643) se décrit comme suit (fréquence pour l'aripiprazole, fréquence pour le placebo) : hypotension orthostatique (1,0 %, 0,3 %), vertige positionnel (0,5 %, 0,3 %) et syncope (0,5 %, 0,3 %). La fréquence d'événements associés à l'hypotension orthostatique au cours d'essais à court terme contrôlés par placebo chez des adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie recevant l'aripiprazole par voie orale (n = 202) se décrit comme suit (fréquence pour l'aripiprazole à 10 mg/jour; fréquence pour l'aripiprazole à 30 mg/jour; fréquence pour le placebo) : hypotension orthostatique (0 %; 2,9 %; 0 %), vertige positionnel (0 %; 2 %; 0 %) et syncope (1 %; 0 %; 0 %). La fréquence d'événements associés à l'hypotension orthostatique au cours d'essais à court terme contrôlés par placebo chez des enfants et des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) atteints de troubles bipolaires de type I recevant l'aripiprazole par voie orale (n = 197) se décrit comme suit (fréquence pour l'aripiprazole à 10 mg/jour; fréquence pour l'aripiprazole à 30 mg/jour; fréquence pour le placebo) : hypotension orthostatique (1 %; 0 %; 0 %), vertige positionnel (0 %; 0 %; 0 %) et syncope (0 %; 0 %; 0 %). Le risque d'hypotension orthostatique peut être réduit par une augmentation plus graduelle jusqu'à la dose cible.

La fréquence d'une variation significative de la tension artérielle en position debout (définie comme une baisse de la tension artérielle systolique d'au moins 20 mmHg accompagnée d'une augmentation du rythme cardiaque d'au moins 25 bpm à la comparaison des valeurs en position debout et en position couchée), à la suite de la prise d'aripiprazole et de placebo par voie orale, se décrit comme suit (fréquence pour l'aripiprazole, fréquence pour le placebo) : 3,7 % et 2,3 %

chez les adultes atteints de schizophrénie; 0 % (0/202) et 0 % (0/100) chez des adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie et 0 % et 1,1 %, chez les enfants et les adolescents (âgés de 10 à 17 ans) atteints de troubles bipolaires de type I.

L'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue (p. ex. antécédents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque ou anomalies de la conduction), une maladie cérébrovasculaire ou un état susceptible de les prédisposer à l'hypotension (p. ex. déshydratation, hypovolémie et traitement par un antihypertenseur). Les sujets ayant des antécédents de troubles cardiaques importants sur le plan clinique ont été exclus des essais cliniques.

Intervalle QT

Au cours des essais cliniques avec l'aripiprazole chez des patients atteints de schizophrénie, la fréquence d'allongement de l'intervalle QT était comparable à celle notée dans le groupe placebo. Après la commercialisation du produit, des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été très rarement rapportés. Tout comme avec les autres antipsychotiques, la prudence est de mise lorsqu'on prescrit l'aripiprazole à des patients qui présentent des antécédents de maladie cardiovasculaire ou qui présentent des antécédents familiaux ou qui sont atteints d'allongement de l'intervalle QT. La prudence est aussi de mise lorsqu'on prescrit l'aripiprazole avec des médicaments dont on sait qu'ils allongent l'intervalle QT (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Modifications de l'ÉCG et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables associés au médicament après sa commercialisation).

Dépendance/tolérance

L'aripiprazole n'a pas fait l'objet d'études systématiques chez les humains en ce qui a trait au risque d'abus, à la tolérance ou à la dépendance physique. On a observé des symptômes de sevrage après l'arrêt subit du médicament dans le cadre d'études sur la dépendance physique menées chez des singes. Bien que les études cliniques n'aient révélé aucune tendance aux conduites toxicophiles, ces observations n'étaient pas systématiques et il est impossible de prédire, en se basant sur cette expérience limitée, dans quelle mesure un médicament agissant sur le SNC pourra être mal utilisé, détourné de son usage prévu ou utilisé de façon abusive une fois qu'il aura été commercialisé. Par conséquent, les patients doivent faire l'objet d'une évaluation rigoureuse visant à déceler tout antécédent d'abus de drogue et, le cas échéant, il faut être à l'affût des signes de mauvais usage ou d'usage abusif de TEVA-ARIPIPRAZOLE (p. ex. apparition d'une tolérance, augmentation de la dose, conduites toxicophiles).

Jeu pathologique et autres troubles du contrôle des impulsions

Après la commercialisation du médicament, des cas de jeu pathologique ont été signalés chez des patients traités par l'aripiprazole. Ces données suggèrent que les patients risquent davantage de ressentir des envies pressantes, en particulier pour le jeu, et d'être incapables de contrôler ces envies lorsqu'ils prennent de l'aripiprazole. Les patients ayant des antécédents de problèmes de jeu devraient être surveillés de près. Les envies suivantes ont également été signalées, quoique très rarement : pulsions sexuelles accrues, besoin compulsif de dépenser de l'argent, consommation excessive ou frénétique d'aliments et autres comportements impulsifs et

compulsifs. Comme les patients pourraient ne pas reconnaître que ces comportements sont anormaux, il est important que les prescripteurs questionnent les patients ou leur proche aidant sur l'apparition ou l'intensification d'envies de jouer, de pulsions sexuelles, d'un besoin compulsif de dépenser de l'argent, d'une consommation excessive ou frénétique d'aliments ou d'autres envies pendant le traitement par l'aripiprazole. Il convient de noter que les symptômes de troubles du contrôle des impulsions peuvent être associés au trouble sous-jacent; toutefois, dans certains cas, mais pas tous, on a signalé que les envies compulsives avaient disparu suivant une réduction de la dose ou l'interruption du traitement. Bien qu'ils n'aient été signalés que très rarement, les troubles du contrôle des impulsions peuvent avoir des conséquences négatives pour les patients et les autres s'ils ne sont pas détectés. Si de telles envies surviennent pendant le traitement par l'aripiprazole, on doit envisager de réduire la dose ou d'interrompre le traitement.

Système endocrinien et métabolisme

Hyperglycémie et diabète de type 2

Une acidocétose diabétique s'est manifestée chez des patients ne présentant pas d'antécédents connus d'hyperglycémie. Comme dans le cas de certains autres antipsychotiques, la prise d'aripiprazole a été rarement associée à des cas d'exacerbation d'un diabète préétabli et d'hyperglycémie et très rarement associée à des cas d'acidocétose diabétique et de coma diabétique, dont certains mortels (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

La possibilité d'un risque sous-jacent plus élevé de diabète de type 2 chez les patients atteints de schizophrénie et l'incidence croissante du diabète de type 2 dans la population générale compliquent l'évaluation du lien entre la prise d'un antipsychotique atypique et les anomalies de la glycémie. Compte tenu de ces facteurs confusionnels, le lien entre la prise d'un antipsychotique atypique et la survenue d'effets indésirables liés à l'hyperglycémie n'a pas encore été complètement élucidé. Toutefois, des études épidémiologiques (ne portant pas sur l'aripiprazole) semblent indiquer un risque accru d'effets indésirables liés à l'hyperglycémie apparue en cours de traitement chez les patients recevant des antipsychotiques atypiques. Étant donné que l'aripiprazole n'avait pas encore été commercialisé au moment des études, on ignore si ce risque accru est associé à l'aripiprazole. On ne dispose d'aucune estimation précise du risque d'effets indésirables liés à l'hyperglycémie chez les patients prenant un antipsychotique atypique.

On doit mesurer la glycémie et le poids corporel des patients avant la mise en route du traitement, puis périodiquement. Les symptômes évocateurs d'une hyperglycémie, notamment la polydipsie, la polyurie, la polyphagie et la faiblesse doivent également faire l'objet d'une surveillance chez les patients recevant des antipsychotiques atypiques. Il faut soumettre les patients qui présentent des symptômes d'hyperglycémie pendant le traitement par un antipsychotique atypique à un test de glycémie à jeun. Dans certains cas, la glycémie est revenue à la normale après l'arrêt du traitement par l'antipsychotique atypique en cause; cependant, certains patients ont dû poursuivre un traitement antidiabétique malgré l'arrêt du médicament soupçonné. Les patients présentant des facteurs de risque de diabète de type 2 (p. ex. obésité, antécédents familiaux de diabète) chez qui un traitement par un antipsychotique atypique est mis en route doivent subir un test de glycémie à jeun au début du traitement et à intervalles réguliers

par la suite. Il convient de surveiller les patients qui commencent un traitement par un antipsychotique atypique et chez qui un diagnostic de diabète de type 2 a été posé afin de déceler toute détérioration de l'équilibre glycémique.

Variations touchant le poids, la glycémie et les paramètres lipidiques chez les adolescents atteints de schizophrénie

On dispose de données limitées concernant l'administration d'aripiprazole à des adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie. Ces données proviennent d'essais cliniques à court terme contrôlés par placebo portant sur des doses fixes (quatre à six semaines, 10 mg/jour et 30 mg/jour) et d'études de prolongation (jusqu'à 26 semaines de traitement) menés en vue d'évaluer les effets de l'aripiprazole sur le poids, la glycémie et le métabolisme lipidique. Les données des essais cliniques à court terme contrôlés par placebo concernant ces paramètres portaient sur environ 50 à 100 patients par groupe de traitement et, au cours de l'essai mené chez les adolescents atteints de schizophrénie, la majorité des patients avaient reçu un traitement par d'autres antipsychotiques avant leur admission à l'étude. Par conséquent, on ne peut pas considérer ces données comme étant entièrement prédictives des effets de l'aripiprazole sur le poids, la glycémie et le métabolisme lipidique lors de son administration à des adolescents atteints de schizophrénie (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Gain de poids, Glycémie et Lipides). Des études dont les résultats ont été publiés ont démontré que les effets indésirables des antipsychotiques atypiques sur le poids, la glycémie et le métabolisme lipidique peuvent être plus importants chez les enfants et les adolescents n'ayant jamais reçu d'antipsychotiques auparavant que chez les patients ayant déjà été traités par des antipsychotiques.

On recommande une surveillance clinique du poids, de la glycémie et des paramètres lipidiques avant la mise en route du traitement et à intervalles réguliers par la suite chez les adolescents atteints de schizophrénie qui sont traités par des antipsychotiques, y compris TEVA-ARIPIPRAZOLE.

Gain de poids

Durant les essais cliniques à court terme contrôlés par placebo et les études de prolongation menés chez des enfants et des adolescents atteints de schizophrénie, la proportion de patients ayant présenté un gain de poids potentiellement significatif sur le plan clinique (augmentation d'au moins 7 % par rapport au poids initial) était plus importante chez les patients traités par l'aripiprazole que chez ceux ayant reçu le placebo (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Gain de poids).

Glycémie

Consulter la section EFFETS INDÉSIRABLES, Glycémie.

Lipides

Consulter la section EFFETS INDÉSIRABLES, Lipides.

Appareil génito-urinaire

Priapisme

De rares cas de priapisme ont été associés à la prise d'antipsychotiques tels que l'aripiprazole. Cette réaction indésirable, qui est également associée à d'autres psychotropes, ne semblait pas être liée à la dose et n'était pas corrélée à la durée du traitement.

Effets hématologiques

Dans les études cliniques et(ou) après la commercialisation, on a fait état de cas de leucopénie/neutropénie ayant un lien temporel avec l'utilisation d'agents antipsychotiques, y compris l'aripiprazole. Des cas d'agranulocytose ont également été signalés (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables associés au médicament après sa commercialisation). Il est donc recommandé d'effectuer un hémogramme avant la mise en route du traitement par TEVA-ARIPIPRAZOLE, puis périodiquement au cours du traitement.

Les facteurs de risque possibles de leucopénie/neutropénie comprennent la présence préalable d'un faible nombre de globules blancs et des antécédents de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse. Durant les premiers mois du traitement, il faut réaliser de fréquents hémogrammes chez les patients ayant des antécédents cliniquement significatifs de diminution du nombre de globules blancs ou de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse. Il faut envisager l'arrêt du traitement par TEVA-ARIPIPRAZOLE au premier signe de diminution cliniquement significative du nombre de globules blancs en l'absence d'autres facteurs étiologiques.

On doit surveiller étroitement les patients qui présentent une neutropénie cliniquement significative afin de détecter l'apparition de fièvre ou d'autres symptômes ou signes d'infection et instaurer promptement un traitement le cas échéant. On doit cesser le traitement par TEVA-ARIPIPRAZOLE chez les patients présentant une neutropénie grave (nombre absolu de neutrophiles en deçà de $1\ 000/\text{mm}^3$) et surveiller le nombre de globules blancs jusqu'à leur remontée.

Thromboembolie veineuse

On a signalé des cas de thromboembolie veineuse (TEV), y compris d'embolie pulmonaire mortelle, associés à des antipsychotiques, y compris l'aripiprazole, dans des rapports de cas et(ou) des études d'observation. Au moment de prescrire TEVA-ARIPIPRAZOLE, le clinicien doit déterminer tous les facteurs de risque potentiels de TEV et prendre des mesures préventives.

Fonction immunitaire

Syndrome DRESS

Après la commercialisation, on a signalé des cas de syndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) avec éosinophilie associés à l'utilisation de médicaments antipsychotiques atypiques similaires de cette classe.

Manifestations neurologiques

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Le syndrome malin des neuroleptiques est un ensemble potentiellement mortel de symptômes qui a été observé avec l'emploi d'antipsychotiques, dont l'aripiprazole.

Les manifestations cliniques du SMN sont hyperthermie, raideur musculaire, altération de l'état mental et signes d'instabilité du système nerveux autonome (irrégularité du pouls ou de la tension artérielle, tachycardie, diaphorèse et dysrythmie cardiaque). D'autres signes cliniques peuvent également se manifester : taux élevé de créatine phosphokinase, myoglobinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë.

Pour poser le diagnostic, il est important de reconnaître les cas où le tableau clinique comprend à la fois une affection grave (p. ex. une pneumonie, une infection généralisée, etc.) et des signes et des symptômes extrapyramidaux non traités ou mal traités. Lors du diagnostic différentiel, il faut envisager également la possibilité d'un syndrome anticholinergique central, d'un coup de chaleur, d'une fièvre médicamenteuse et d'une atteinte primitive du système nerveux central.

La prise en charge du SMN doit comprendre : 1) arrêt immédiat de tous les antipsychotiques, y compris TEVA-ARIPIPRAZOLE, et de toute autre médication non essentielle; 2) traitement symptomatique intensif et surveillance médicale; 3) traitement des affections concomitantes graves pour lesquelles il existe un traitement spécifique. Il n'y a pas de consensus quant au traitement médicamenteux d'un SMN non compliqué.

Si le patient a besoin d'un traitement antipsychotique après s'être rétabli du SMN, la reprise éventuelle d'un traitement médicamenteux doit être évaluée soigneusement. Il faut également surveiller le patient de très près, car des récurrences de SMN ont été rapportées.

Chutes

De la somnolence, de l'hypotension orthostatique et de l'instabilité motrice et sensorielle ont été observées lors de l'utilisation d'antipsychotiques, dont l'aripiprazole. Ces effets peuvent causer des chutes et, par conséquent, des fractures ou d'autres blessures liées aux chutes. Chez les patients présentant des maladies ou des affections ou prenant des médicaments susceptibles d'exacerber ces effets, il faut procéder à une évaluation complète du risque de chute au moment d'instaurer le traitement antipsychotique et répéter périodiquement cette évaluation dans le cas des patients recevant un traitement antipsychotique de longue durée

Dyskinésie tardive

Il arrive qu'un syndrome de dyskinésie, caractérisé par des mouvements dyskinétiques involontaires, et parfois irréversible, apparaisse chez les patients traités par des antipsychotiques. Même si la prévalence de ce syndrome est plus forte chez les personnes âgées, plus particulièrement chez les femmes, il est impossible de se fier à ces estimations pour déterminer, à l'instauration du traitement antipsychotique, quels patients risquent de présenter ce syndrome.

On ignore si les agents antipsychotiques diffèrent sur le plan du risque de dyskinésie tardive.

Le risque de dyskinésie tardive et la probabilité que celle-ci devienne irréversible augmenteraient avec la durée du traitement et la quantité cumulative totale administrée au patient. Le syndrome peut néanmoins apparaître, bien que beaucoup plus rarement, après des périodes de traitement relativement brèves à faible dose.

On ne connaît aucun traitement pour les cas de dyskinésie tardive confirmée, bien que l'arrêt du traitement antipsychotique puisse donner lieu à une rémission partielle ou complète. Toutefois, le traitement antipsychotique lui-même peut inhiber complètement ou partiellement les signes et symptômes du syndrome et ainsi masquer le processus sous-jacent. On ignore les effets de l'inhibition des symptômes sur l'évolution à long terme du syndrome.

Compte tenu de ces observations, TEVA-ARIPIPRAZOLE doit être prescrit de façon à réduire au minimum le risque de dyskinésie tardive. Les traitements antipsychotiques chroniques doivent généralement être réservés aux patients atteints d'une maladie chronique (1) répondant aux agents antipsychotiques et (2) pour qui il n'existe aucun autre traitement aussi efficace, mais potentiellement moins néfaste, ou pour qui un tel traitement ne convient pas. Chez ces patients, il convient de rechercher la dose efficace la plus faible et le traitement le plus bref produisant une réponse clinique favorable. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée périodiquement.

Si des signes et symptômes de dyskinésie tardive se manifestent pendant le traitement par TEVA-ARIPIPRAZOLE, il faut envisager l'arrêt du traitement. Toutefois, certains patients peuvent avoir besoin d'un traitement par TEVA-ARIPIPRAZOLE malgré la présence d'une dyskinésie tardive.

Symptômes extrapyramidaux

Le taux d'effets indésirables associés à des symptômes extrapyramidaux chez les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie était supérieur au taux observé chez les adultes (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Symptômes extrapyramidaux, Effets indésirables liés à la dose et Autres résultats observés lors d'essais cliniques).

On sait que les enfants et les adolescents sont exposés à un risque plus élevé de présenter des effets indésirables liés à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques, y compris des symptômes extrapyramidaux (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Crises d'épilepsie/convulsions

Lors d'essais à court terme contrôlés par placebo portant sur l'aripiprazole pris oralement, des crises d'épilepsie/convulsions ont été signalées chez 0,1 % (3/2 643) des adultes et chez 0 % (0/202) des adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie. Des facteurs confusionnels ont pu contribuer à la survenue des crises d'épilepsie chez certains de ces patients.

Comme avec d'autres antipsychotiques, il faut être prudent lorsqu'on administre l'aripiprazole à

des patients ayant des antécédents de crises d'épilepsie ou atteints de troubles qui abaissent le seuil convulsif. Ces troubles peuvent être plus fréquents dans la population âgée de 65 ans et plus.

Effet possible sur les fonctions cognitive et motrice

Comme d'autres antipsychotiques, l'aripiprazole peut altérer le jugement, la pensée ou les habiletés motrices. La somnolence a été signalée fréquemment en tant qu'effet indésirable chez les patients recevant l'aripiprazole dans le cadre d'essais cliniques. Des effets indésirables liés à la somnolence (y compris la sédation) ont été signalés plus fréquemment chez les adolescents atteints de schizophrénie (âgés de 13 à 17 ans) que chez les adultes (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Somnolence).

Comme TEVA-ARIPIPRAZOLE peut provoquer la somnolence et altérer la motricité, il faut recommander aux patients d'éviter les activités exigeant de la vigilance (p. ex. faire fonctionner une machine dangereuse ou conduire un véhicule) jusqu'à ce qu'ils aient constaté que la prise de TEVA-ARIPIPRAZOLE n'altère pas leurs facultés.

Manifestations psychiatriques

Suicide

La tentative de suicide est un risque inhérent aux troubles psychotiques. La dépression pourrait être accompagnée de schizophrénie. Le risque d'événements de nature suicidaire durant un épisode dépressif peut persister jusqu'à l'obtention d'une rémission. L'expérience clinique générale indique que le risque de suicide pourrait augmenter aux premiers stades du rétablissement. Le traitement pharmacologique des patients qui présentent un risque élevé doit donc s'accompagner d'une surveillance étroite et d'une prise en charge appropriée. Afin de réduire les risques de surdosage, il faut prescrire la plus petite quantité possible de TEVA-ARIPIPRAZOLE compatible avec une démarche thérapeutique adéquate.

Populations particulières

Femmes enceintes

Effets tératogènes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes. On ignore si l'aripiprazole est nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré aux femmes enceintes ou s'il peut altérer la capacité reproductrice. Au cours des études chez l'animal, l'aripiprazole a eu des effets toxiques sur le développement y compris d'éventuels effets tératogènes chez le rat et le lapin (voir TOXICOLOGIE).

Effets non tératogènes

Les nouveau-nés exposés à des antipsychotiques, y compris l'aripiprazole, durant le troisième trimestre de la grossesse présentent un risque de symptômes extrapyramidaux et/ou de symptômes de sevrage après la naissance. On a signalé des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire et de trouble alimentaire chez ces nouveau-nés. Ces complications ont été de gravité variable; dans certains cas, les symptômes sont disparus spontanément, alors que dans d'autres cas, des soins médicaux intensifs et une hospitalisation prolongée ont été nécessaires.

TEVA-ARIPIPRAZOLE ne devrait être administré à des femmes enceintes que si les avantages escomptés pour la mère dépassent nettement les risques pour le fœtus.

Travail et accouchement

On ne connaît pas les effets de l'aripiprazole sur le travail et l'accouchement chez les humains.

Femmes qui allaitent

L'aripiprazole est excrété dans le lait maternel chez l'humain. On conseille aux femmes qui reçoivent du TEVA-ARIPIPRAZOLE de ne pas allaiter.

Enfants (< 18 ans)

Au moment de prescrire l'aripiprazole à des adolescents (âgés de 15 à 17 ans) atteints de schizophrénie, le clinicien doit tenir compte des préoccupations relatives à l'innocuité associées à tous les antipsychotiques, notamment : le gain de poids, l'hyperlipidémie, l'hyperglycémie et les effets extrapyramidaux, qui peuvent être plus fréquents ou plus graves dans ces populations de patients que chez les adultes (voir EFFETS INDÉSIRABLES). TEVA-ARIPIPRAZOLE ne devrait être prescrit à des adolescents atteints de schizophrénie que par des cliniciens expérimentés dans le diagnostic et le traitement d'adolescents atteints de maladies psychiatriques et dans le dépistage précoce et la prise en charge des problèmes d'innocuité susmentionnés associés à cette classe de médicaments.

On a observé un gain de poids associé à l'administration d'antipsychotiques atypiques chez des enfants et des adolescents. Indépendamment de tout effet particulier lié au médicament, un gain de poids peut être associé à des altérations d'autres paramètres métaboliques (p. ex. glycémie et métabolisme lipidique). Un poids et un état métabolique anormaux au cours de l'enfance peuvent avoir des effets indésirables sur la santé cardiovasculaire à l'âge adulte. Le gain de poids et les effets indésirables touchant d'autres paramètres métaboliques associés aux antipsychotiques atypiques peuvent être plus fréquents ou plus graves chez les enfants et les adolescents que chez les adultes.

L'innocuité à long terme (incluant les effets cardiométaboliques et les effets sur la croissance, la maturation et le développement comportemental chez les patients de moins de 18 ans) n'a pas été systématiquement évaluée.

On a évalué l'innocuité et l'efficacité d'aripiprazole dans le cadre d'un essai clinique contrôlé par placebo d'une durée de six semaines mené chez des adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie. TEVA-ARIPIPRAZOLE n'est pas indiqué pour le traitement de la schizophrénie chez les adolescents âgés de moins de 15 ans, en raison de l'insuffisance des données concernant son innocuité et son efficacité dans cette population de patients (voir EFFETS INDÉSIRABLES; ÉTUDES CLINIQUES, Schizophrénie, Adolescents).

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Dans le cadre d'études officielles sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole administré à une dose unique de 15 mg, la clairance du médicament était, chez les sujets âgés (≥ 65 ans), plus

faible de 20 % que chez les sujets adultes plus jeunes (âgés de 18 à 64 ans). Toutefois, aucun effet lié à l'âge n'a été décelé lors de l'analyse pharmacocinétique réalisée chez des patients schizophrènes. En outre, chez les patients âgés, les propriétés pharmacocinétiques de l'aripiprazole après plusieurs doses semblaient similaires à celles observées chez les patients plus jeunes en bonne santé. (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Personnes âgées).

Les études contrôlées par placebo portant sur l'utilisation de l'aripiprazole pris oralement pour le traitement de la schizophrénie ne comptaient pas suffisamment de sujets de 65 ans et plus pour déterminer si la réponse chez ces patients est différente de celle des patients plus jeunes.

Néanmoins, les patients âgés présentent généralement une diminution des fonctions cardiaque, hépatique et rénale et prennent plus souvent d'autres médicaments en concomitance. La présence de multiples facteurs pouvant augmenter la réponse pharmacodynamique à l'aripiprazole, diminuer la tolérance ou provoquer une orthostasie doit amener le médecin à envisager une dose de départ plus faible, un ajustement posologique plus lent et une surveillance étroite au cours de la période d'ajustement posologique initiale chez les patients âgés. L'innocuité et l'efficacité de l'aripiprazole dans le traitement des patients de 65 ans et plus n'ont pas été établies. Il faut faire preuve de vigilance si l'on choisit d'administrer aripiprazole à un patient de 65 ans et plus.

Utilisation chez les patients âgés atteints de démence

Mortalité globale

Selon une méta-analyse portant sur 13 essais contrôlés par placebo visant à évaluer divers antipsychotiques atypiques, le taux de mortalité était plus élevé chez les patients âgés atteints de démence et traités par un antipsychotique atypique que chez ceux recevant un placebo. Au cours de trois études contrôlées par placebo portant sur l'utilisation de l'aripiprazole pour le traitement de patients âgés atteints de la maladie d'Alzheimer (n = 938; âge moyen : 82,4 ans; intervalle : de 56 à 99 ans), le taux de mortalité dans le groupe recevant l'aripiprazole était de 3,5 %, comparativement à 1,7 % dans le groupe recevant le placebo au cours de la phase à double insu des études ou dans les 30 jours suivant la fin de cette phase. Les causes de décès étaient variées, mais la plupart des décès semblaient être d'origine cardiovasculaire (p. ex. insuffisance cardiaque, mort subite) ou infectieuse (p. ex. pneumonie). TEVA-ARIPIPRAZOLE n'est pas indiqué pour le traitement des patients atteints de démence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes).

Effets indésirables cérébrovasculaires (AVC compris) chez les patients âgés atteints de démence

Lors d'études cliniques contrôlées par placebo (deux études à doses flexibles et une étude à dose fixe) sur la démence chez les patients âgés, on a noté une fréquence accrue d'effets indésirables cérébrovasculaires (p. ex. AVC, accidents ischémiques transitoires), dont certains mortels, chez les patients traités par l'aripiprazole. Lors de l'étude à dose fixe, on a observé une relation dose-effet statistiquement significative sur le plan des effets indésirables cérébrovasculaires chez les patients traités par l'aripiprazole. L'aripiprazole n'est pas indiqué pour le traitement des patients

atteints de démence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes).

Effets indésirables fréquents apparus en cours de traitement chez les patients âgés atteints de démence

Lors des études contrôlées par placebo menées auprès de patients âgés atteints de démence (595 patients traités par l'aripiprazole et 343 patients recevant un placebo) les effets indésirables suivants apparus en cours de traitement ont été signalés chez au moins 3 % des sujets et chez au moins le double des patients recevant l'aripiprazole comparativement à ceux recevant le placebo : la léthargie [placebo, 2 %; aripiprazole, 5 %], la somnolence (y compris la sédation) [placebo, 3 %; aripiprazole, 8 %] et l'incontinence (principalement l'incontinence urinaire) [placebo, 1 %; aripiprazole, 5 %], la salivation excessive [placebo, 0 %; aripiprazole, 4 %] et la sensation de tête légère [placebo, 1 %; aripiprazole, 4 %].

Dysphagie

La dysmotilité œsophagienne et l'aspiration ont été associées à la prise d'antipsychotiques, dont l'aripiprazole. La pneumonie par aspiration est une cause courante de morbidité et de mortalité chez les patients âgés, particulièrement ceux atteints de démence avancée de type Alzheimer. L'aripiprazole et les autres antipsychotiques doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un risque de pneumonie par aspiration (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

La manifestation de problèmes de déglutition et de somnolence excessive peut accroître le risque de lésions ou d'aspiration accidentelle chez les patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les sujets atteints d'insuffisance rénale (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières, Insuffisance rénale).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières, Insuffisance hépatique).

Patients atteints de maladies concomitantes

On dispose de peu d'expérience clinique sur l'administration d'aripiprazole à des patients atteints de certaines maladies concomitantes intéressant l'organisme entier. L'aripiprazole n'a pas été évalué ni utilisé dans une mesure appréciable chez des patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie instable. Les patients chez qui un de ces troubles avait été diagnostiqué ont été exclus des études cliniques qui ont précédé la commercialisation (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets cardiovasculaires, Hypotension orthostatique).

Sexe

La C_{\max} et l'ASC de l'aripiprazole et de son métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, sont 30 à

40 % plus élevées chez la femme que chez l'homme et, par conséquent, la clairance orale apparente de l'aripiprazole est plus faible chez la femme. Cependant, ces écarts s'expliquent en grande partie par les différences sur le plan du poids corporel (25 %) entre les hommes et les femmes. Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction du sexe.

Race

Bien qu'aucune étude pharmacocinétique n'ait été réalisée spécifiquement pour étudier les effets de la race sur l'élimination de l'aripiprazole, l'évaluation pharmacocinétique de l'aripiprazole réalisée dans la population n'a révélé aucune différence importante liée à la race. Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de la race.

Lactose

Les comprimés TEVA-ARIPIPRAZOLE contiennent du lactose (30,9; 27,9; 55,8; 83,7; 11,6 et 167,4 mg pour les comprimés à 2, 5, 10, 15, 20 et 30 mg, respectivement). Les patients présentant une intolérance au galactose ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, des troubles héréditaires rares, ne devraient pas prendre l'aripiprazole.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'innocuité de l'aripiprazole a été évaluée chez 13 543 adultes qui ont participé à des études cliniques, portant sur plusieurs doses, sur la schizophrénie, les troubles bipolaires, les troubles dépressifs majeurs, la démence associée à la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et l'alcoolisme, ce qui représente environ 7 619 années-patients d'exposition à l'aripiprazole à prise orale et 749 patients exposés à l'aripiprazole injectable. Au total, 3 390 patients ont été traités par l'aripiprazole à prise orale pendant au moins 180 jours et 1 933 de ces patients ont été exposés à l'aripiprazole administré par voie orale pendant au moins un an.

Les conditions et la durée du traitement par l'aripiprazole (en monothérapie ou en association avec des antidépresseurs ou des psychorégulateurs) variaient entre les études (avec chevauchement des catégories) : études ouvertes à double insu comparatives et non comparatives, études menées auprès de patients hospitalisés et de patients en consultation externe, études à dose fixe et à dose flexible et exposition à court et à long terme.

L'innocuité de l'aripiprazole a été évaluée chez 202 adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie lors d'un essai clinique contrôlé par placebo d'une durée de six semaines. Des adolescents de cet essai ont aussi été traités par l'aripiprazole, administré par voie orale, lors d'études ouvertes non contrôlées d'une durée de plus de 26 semaines (n = 178) et de plus de 52 semaines (n = 79). La fréquence des effets indésirables apparus en cours de traitement est rapportée pour les adolescents âgés de 13 à 17 ans atteints de schizophrénie qui participaient à ces études, mais la majorité des patients étaient âgés de 15 à 17 ans.

TEVA-ARIPIPRAZOLE n'est pas indiqué pour le traitement de la schizophrénie chez les adolescents âgés de moins de 15 ans en raison de l'insuffisance des données concernant son innocuité et son efficacité dans cette population de patients (voir EFFETS INDÉSIRABLES, ÉTUDES CLINIQUES, Schizophrénie, Adolescents).

Les effets indésirables durant l'exposition ont été obtenus à partir des données suivantes : effets indésirables déclarés spontanément, résultats d'examens physiques, observations des signes vitaux, pesées, analyses de laboratoire et ECG. Les chercheurs cliniciens ont consigné les effets indésirables selon la terminologie de leur choix. Dans les tableaux qui suivent, la terminologie du dictionnaire MedDRA a été employée pour répartir les effets indésirables signalés dans un nombre plus restreint de catégories normalisées afin de fournir une estimation pertinente de la proportion de sujets ayant signalé des effets indésirables.

Les fréquences indiquées représentent la proportion de sujets qui ont signalé au moins une fois un effet indésirable apparu en cours de traitement dans la catégorie énumérée. Un effet indésirable apparu en cours de traitement était considéré comme tel s'il survenait pour la première fois ou s'aggravait après l'administration du traitement suivant l'évaluation initiale. On n'a aucunement pris en compte les évaluations du lien de causalité par le chercheur, c'est-à-dire que tous les effets indésirables répondant aux critères définis ont été inclus, sans égard aux évaluations du chercheur.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les données sur les effets indésirables tirées d'essais cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables d'origine médicamenteuse et pour connaître leurs fréquences approximatives.

Essais à court terme contrôlés par placebo menés chez des adultes atteints de schizophrénie

Les résultats suivants sont fondés sur les données regroupées de cinq essais contrôlés par placebo (quatre essais de 4 semaines et un essai de 6 semaines) au cours desquels l'aripiprazole a été administré par voie orale à des doses variant de 2 à 30 mg/jour.

Effets indésirables associés à l'arrêt du traitement

Dans l'ensemble, on n'a observé qu'une faible différence quant à la fréquence de l'abandon du traitement en raison d'effets indésirables entre les patients recevant l'aripiprazole (7 %) et ceux recevant le placebo (9 %). Les types d'effets indésirables ayant conduit à l'abandon du traitement étaient comparables dans les deux groupes de patients.

Effets indésirables couramment signalés

Le seul effet indésirable couramment observé associé à l'administration d'aripiprazole chez les patients schizophrènes (fréquence d'au moins 5 % et au moins deux fois plus élevée chez les patients recevant l'aripiprazole) était l'acathésie (placebo, 4 %; aripiprazole, 8 %).

Effets indésirables signalés à une fréquence d'au moins 2 % chez les patients traités par l'aripiprazole et supérieure à celle observée avec le placebo, dans des études à court terme contrôlées par placebo chez des adultes atteints de schizophrénie et de manie bipolaire

Le tableau 1 indique les fréquences regroupées, arrondies au pourcentage le plus près, des effets indésirables apparus en cours de traitement, signalés pendant le traitement aigu (jusqu'à six semaines chez les patients schizophrènes et jusqu'à trois semaines chez les patients atteints de manie bipolaire); il ne tient compte que des effets indésirables signalés chez au moins 2 % des patients traités par l'aripiprazole (doses d'au moins 2 mg/jour) et dont la fréquence chez les patients traités par l'aripiprazole était supérieur à celui observé dans le groupe recevant le placebo, dans l'ensemble de données combinées.

Tableau 1 : Effets indésirables apparus en cours de traitement signalés lors d'essais à court terme contrôlés par placebo menés chez des adultes atteints de schizophrénie^a ou de manie bipolaire^b recevant l'aripiprazole par voie orale

Classe par système et organe Terme recommandé	Pourcentage de patients qui ont signalé des effets indésirables ^c	
	Aripiprazole (n = 1 843)	Placebo (n = 1 166)
Troubles oculaires		
Vision trouble	3	1
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	15	11
Constipation	11	7
Vomissements	11	6
Dyspepsie	9	7
Xérostomie	5	4
Mal de dents	4	3
Gêne abdominale	3	2
Gêne gastrique	3	2
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Fatigue	6	4
Douleur	3	2
Troubles de l' appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Raideur musculo-squelettique	4	3
Douleurs dans les membres	4	2
Myalgie	2	1
Spasmes musculaires	2	1
Troubles du système nerveux		
Céphalées	27	23
Étourdissements	10	7
Acathésie	10	4
Sédation	7	4
Troubles extrapyramidaux	5	3
Tremblements	5	3
Somnolence	5	3
Troubles psychiatriques		
Agitation	19	17
Insomnie	18	13
Anxiété	17	13
Agitation	5	3
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Douleur pharyngo-laryngienne	3	2
Toux	3	2

^a 926 patients traités par l'aripiprazole et 413 patients recevant le placebo

- ^b 917 patients traités par l'aripiprazole et 753 patients recevant le placebo
- ^c Effets indésirables signalés chez au moins 2 % des patients traités par l'aripiprazole par voie orale, à l'exception de ceux dont la fréquence est égale ou inférieure à celle observée avec le placebo.

Une analyse de sous-groupes de la population n'a révélé aucune différence quant à la fréquence des effets indésirables en fonction de l'âge, du sexe ou de la race.

On doit avertir les patients du risque de constipation grave associé au traitement par TEVA-ARIPIPRAZOLE et leur demander d'aviser leur médecin s'ils sont aux prises avec une constipation ou si cette dernière s'aggrave, car ils pourraient devoir prendre des laxatifs.

Essai à court terme contrôlé par placebo mené chez des adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie

Les résultats suivants sont fondés sur un essai contrôlé par placebo d'une durée de six semaines au cours duquel l'aripiprazole a été administré par voie orale à des doses variant de 2 à 30 mg/jour. Les doses ont été ajustées pour atteindre des doses fixes d'aripiprazole de 10 ou 30 mg/jour.

Effets indésirables associés à l'arrêt du traitement

La fréquence de l'abandon du traitement en raison d'effets indésirables a été de 7 % chez les patients recevant 10 mg/jour d'aripiprazole, de 3,9 % chez ceux recevant 30 mg/jour d'aripiprazole et de 2 % chez les patients recevant le placebo.

Effets indésirables couramment observés

Les effets indésirables couramment observés associés à l'administration d'aripiprazole à des adolescents atteints de schizophrénie (fréquence d'au moins 5 % ou au moins deux fois plus élevée chez les patients recevant l'aripiprazole) étaient les troubles extrapyramidaux, la somnolence et les tremblements.

Effets indésirables signalés à une fréquence d'au moins 1 % chez les patients traités par l'aripiprazole et supérieure à celle observée avec le placebo, dans un essai à court terme contrôlé par placebo chez des adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie

Le tableau 2 indique les fréquences, arrondies au pourcentage le plus près, des effets indésirables apparus en cours de traitement, signalés pendant le traitement aigu (jusqu'à six semaines chez les patients atteints de schizophrénie) par 10 et 30 mg/jour d'aripiprazole, comparativement au placebo. Il ne tient compte que des effets indésirables signalés chez au moins 1 % des adolescents traités par l'aripiprazole (doses d'au moins 2 mg/jour) et dont la fréquence chez les patients traités par l'aripiprazole était supérieure à celle observée dans le groupe recevant le placebo.

Tableau 2 : Effets indésirables apparus en cours de traitement signalés lors d'un essai contrôlé par placebo d'une durée de six semaines mené chez des adolescents^a atteints de schizophrénie recevant l'aripiprazole par voie orale

Classe par système et organe	Pourcentage de patients qui ont signalé des effets indésirables ^b		
	Aripiprazole à 10 mg	Aripiprazole à 30 mg	Placebo
	(n = 100)	(n = 102)	(n = 100)
Troubles cardiaques			
Tachycardie	2	0	0
Bradycardie sinusale	1	1	0
Troubles oculaires			
Vision trouble	2	0	0
Troubles gastro-intestinaux			
Nausées	9	10	6
Constipation	3	2	1
Diarrhée	2	3	0
Xérostomie	1	3	1
Hypersécrétion salivaire	1	3	1
Gêne gastrique	1	1	0
Troubles généraux et réactions au point d'administration			
Fatigue	4	3	1
Douleur	1	1	0
Infections et infestations			
Rhinopharyngite	5	5	4
Infection des voies respiratoires supérieures	1	2	0
Grippe	1	1	0
Infection virale	1	1	0
Évaluations			
Élévation de la glycémie	3	0	0
Élévation du taux sanguin d'insuline	2	0	0
Gain de poids	1	2	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Augmentation de l'appétit	4	2	0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif			
Arthralgie	1	1	0
Raideur musculaire	1	1	0
Faiblesse musculaire	1	1	0
Douleurs dans les membres	0	3	1
Troubles du système nerveux			

Tableau 2 : Effets indésirables apparus en cours de traitement signalés lors d'un essai contrôlé par placebo d'une durée de six semaines mené chez des adolescents^a atteints de schizophrénie recevant l'aripiprazole par voie orale

Classe par système et organe	Pourcentage de patients qui ont signalé des effets indésirables ^b		
	Aripiprazole à 10 mg (n = 100)	Aripiprazole à 30 mg (n = 102)	Placebo (n = 100)
Terme recommandé			
Troubles extrapyramidaux	13	22	5
Somnolence ^c	11	22	6
Céphalées	16	11	10
Acathésie	5	12	5
Tremblements	2	12	2
Étourdissements	7	4	3
Dystonie	3	1	0
Vertige positionnel	0	2	0
Salivation	0	3	0
Dysarthrie	2	0	0
Dyskinésie	1	2	0
Troubles psychiatriques			
Hallucinations auditives	2	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Hoquet	0	2	0
Affections des tissus cutanés et sous-cutanés			
Éruption cutanée	3	1	0
Ecchymose	1	1	0
Troubles vasculaires			
Hypotension orthostatique	0	3	0

^a Les fréquences des effets indésirables apparus en cours de traitement sont basées sur la population évaluée sur le plan de l'innocuité, qui comprenait des patients âgés de 13 à 17 ans; cependant, 75 % d'entre eux étaient âgés de 15 à 17 ans. L'aripiprazole n'est pas indiqué chez les patients atteints de schizophrénie âgés de moins de 15 ans, en raison de l'insuffisance des données concernant son innocuité et son efficacité dans cette population de patients.

^b Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des 202 adolescents traités par l'aripiprazole par voie orale, à l'exception de ceux dont la fréquence était égale ou inférieure à celle observée avec le placebo.

^c La fréquence de la somnolence n'inclut pas la sédation. On a signalé de la sédation chez un patient qui recevait 10 mg/jour d'aripiprazole.

Effets indésirables liés à la dose

Schizophrénie

Dans quatre essais menés chez des adultes atteints de schizophrénie visant à comparer différentes

doses fixes d'aripiprazole à prise orale (2, 5, 10, 15, 20 ou 30 mg/jour) au placebo, on a évalué la relation dose-effet pour la fréquence des effets indésirables apparus en cours de traitement. Cette analyse, stratifiée par étude, a révélé que le seul effet indésirable pouvant éventuellement présenter un rapport dose-effet (c.-à-d. le plus important à une dose de 30 mg/jour seulement) était la somnolence, y compris la sédation, dont les fréquences ont été les suivantes : 7,4 % pour le placebo; 8,5 % pour la dose de 10 mg/jour; 8,7 % pour la dose de 15 mg/jour; 7,5 % pour la dose de 20 mg/jour; 12,6 % pour la dose de 30 mg/jour. Lors de deux études cliniques menées chez des patients atteints de manie bipolaire visant à comparer un placebo à des doses fixes de 15 ou de 30 mg d'aripiprazole administré par voie orale, on n'a observé aucune relation dose-effet sur le plan des effets indésirables apparus en cours de traitement.

Lors de l'étude portant sur des adolescents atteints de schizophrénie, on a observé quatre effets indésirables pouvant éventuellement présenter un rapport dose-effet : troubles extrapyramidaux (fréquence : 5,0 % pour le placebo; 13,0 % pour la dose de 10 mg/jour; 21,6 % pour la dose de 30 mg/jour), somnolence (fréquence : 6,0 % pour le placebo; 11,0 % pour la dose de 10 mg/jour; 21,6 % pour la dose de 30 mg/jour), acathésie (fréquence : 5,0 % pour le placebo; 5,0 % pour la dose de 10 mg/jour; 11,8 % pour la dose de 30 mg/jour) et tremblements (fréquence : 2,0 % pour le placebo; 2,0 % pour la dose de 10 mg/jour; 11,8 % pour la dose de 30 mg/jour). Les cas d'hypotension orthostatique semblaient également présenter un éventuel rapport dose-effet (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets cardiovasculaires).

Symptômes extrapyramidaux

Les tableaux 3 et 4 présentent le pourcentage d'adultes et de patients de moins de 18 ans qui ont signalé l'apparition de symptômes extrapyramidaux en cours de traitement lors d'essais à court terme contrôlés par placebo.

Tableau 3 : Pourcentage d'adultes qui ont signalé l'apparition de symptômes extrapyramidaux en cours de traitement lors d'essais à court terme contrôlés par placebo

	Pourcentage de patients qui ont signalé les effets indésirables							
	Schizophrénie (marge posologique : 2-30 mg/j)							
	Aripiprazole	Placebo						
Effets indésirables liés aux symptômes extrapyramidaux (à l'exception de l'acathésie) ^a	14	14						
Effets indésirables liés à l'acathésie	8	4						

^a Les effets indésirables liés aux symptômes extrapyramidaux comprenaient des cas de parkinsonisme, de dystonie, de dyskinésie et de manifestations résiduelles, comme les spasmes musculaires et la myoclonie.

La fréquence des effets indésirables associés aux symptômes extrapyramidaux observée dans l'essai contrôlé par placebo mené chez des adolescents atteints de schizophrénie était supérieure à celle observée chez les adultes atteints de schizophrénie (voir les tableaux 4 et 5).

Tableau 4 : Pourcentage d'enfants et d'adolescents qui ont signalé l'apparition de symptômes extrapyramidaux en cours de traitement lors d'essais à court terme contrôlés par placebo

	Pourcentage de patients qui ont signalé les effets indésirables					
	Schizophrénie ^a					
	Aripiprazole					
	10 mg	30 mg	Placebo			
Effets indésirables liés aux symptômes extrapyramidaux ^c (à l'exception de l'acathésie)	18	32	7			
Effets indésirables liés à l'acathésie	6	12	6			

^a Essai d'une durée de six semaines mené chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans atteints de schizophrénie.

^b Essai d'une durée de quatre semaines mené chez des enfants et des adolescents âgés de 10 à 17 ans atteints de troubles bipolaires.

^c Les effets indésirables liés aux symptômes extrapyramidaux comprenaient des cas de parkinsonisme, de dystonie, de dyskinésie et de manifestations résiduelles, comme les spasmes musculaires et la myoclonie.

Les symptômes extrapyramidaux fréquemment signalés qui sont apparus en cours de traitement chez des adolescents atteints de schizophrénie étaient généralement liés à la dose (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables liés à la dose).

Les tableaux 5 et 6 présentent les variations moyennes des scores recueillis entre le début et la fin des essais à court terme, contrôlés par placebo, menés chez des adultes et des enfants au moyen de l'échelle d'évaluation Simpson-Angus pour les symptômes extrapyramidaux, de l'échelle d'acathésie de Barnes pour l'acathésie et de l'échelle d'évaluation des mouvements involontaires (AIMS) pour les dyskinésies.

Tableau 5 : Variations moyennes des scores recueillis entre le début et la fin des essais à court terme contrôlés par placebo menés chez l'adulte au moyen de l'échelle d'évaluation Simpson-Angus, de l'échelle d'acathésie de Barnes et de l'échelle d'évaluation des mouvements involontaires (AIMS)

	Variations moyennes des scores entre le début et la fin des études						
	Schizophrénie (marge posologique : 2 à 30 mg/j)						
	Aripiprazole	Placebo					
Échelle d'évaluation Simpson-Angus	-0,06	-0,08					
Barnes	0,08	-0,05					
AIMS	-0,44 ¹	-0,02					

Remarque : Un score négatif indique une amélioration.

¹ p ≤ 0,01

² p ≤ 0,05

³ p ≤ 0,001

Tableau 6 : Variations moyennes des scores recueillis entre le début et la fin d'essais à court terme contrôlés par placebo menés auprès d'enfants et d'adolescents au moyen de l'échelle d'évaluation Simpson-Angus, de l'échelle d'acathésie de Barnes et de l'échelle d'évaluation des mouvements involontaires (AIMS)

	Variations moyennes des scores recueillis entre le début et la fin d'essais		
	Schizophrénie ^a		
	Aripiprazole 10 mg n = 99	Aripiprazole 30 mg n = 97	Placebo n = 98
Échelle d'évaluation Simpson-Angus	0,5 ¹	0,3 ²	-0,3
Barnes	0,1	0,1	0,0
AIMS	-0,2	-0,1	-0,1

^a Essai d'une durée de six semaines mené chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans atteints de schizophrénie.

Remarque : Un score négatif indique une amélioration

¹ p ≤ 0,01

² p ≤ 0,05

³ p < 0,001

Lors d'une étude à long terme (26 semaines) contrôlée par placebo menée auprès d'adultes atteints de schizophrénie, aucune différence significative n'a été observée entre l'aripiprazole et le placebo sur l'échelle d'évaluation Simpson-Angus, l'échelle d'acathésie de Barnes et l'échelle d'évaluation des mouvements involontaires.

Dystonie

Des symptômes de dystonie, un trouble caractérisé par des contractions anormales et prolongées de groupes musculaires, peuvent survenir chez les personnes prédisposées au cours des premiers jours de traitement. Les symptômes de la dystonie comprennent les suivants : spasmes des muscles du cou, qui évoluent parfois vers un serrement de la gorge, une difficulté à avaler, une difficulté à respirer et(ou) une protrusion de la langue. Ces symptômes peuvent se manifester avec de faibles doses, mais ils s’observent plus fréquemment et sous une forme plus grave avec des doses plus élevées d’antipsychotiques de première génération très puissants. On observe un risque accru de dystonie aiguë chez les hommes et les jeunes patients.

Somnolence

Des effets indésirables liés à la somnolence (y compris la sédation) ont été signalés fréquemment chez les patients traités par l’aripiprazole lors d’essais cliniques et ces effets ont été signalés plus fréquemment chez les enfants et les adolescents que chez les adultes

Tableau 7 : Pourcentage d’adultes qui ont signalé des effets indésirables liés à la somnolence (y compris la sédation) lors d’essais à court terme contrôlés par placebo

	Pourcentage de patients qui ont signalé des effets indésirables					
	Schizophrénie (marge posologique : 2 à 30 mg/j)		Manie bipolaire – Traitement en monothérapie (marge posologique : 15 à 30 mg/j)			
	Aripiprazole	Placebo	Aripiprazole	Placebo		
Somnolence (y compris sédation)	9,6 (89/926)	7,7 (32/413)	12,8 (117/917)	6,0 (45/753)		

La somnolence (y compris la sédation) a entraîné l’abandon du traitement chez 0,1 % des adultes atteints de schizophrénie traités par l’aripiprazole et 0,2 % de ceux prenant le placebo.

Tableau 8 : Pourcentage d’enfants et d’adolescents qui ont signalé des effets indésirables liés à la somnolence (y compris la sédation) lors d’essais à court terme contrôlés par placebo

	Pourcentage de patients qui ont signalé des effets indésirables			
	Schizophrénie ^a			
	Aripiprazole		Placebo	
	10 mg	30 mg	Placebo	
Somnolence (y compris sédation)	12 (12/100)	22 (22/102)	6 (6/100)	

^a Essai d’une durée de six semaines mené chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans atteints de schizophrénie.

La somnolence (y compris la sédation) a entraîné l’abandon du traitement chez 0,5 % des adolescents atteints de schizophrénie traités par l’aripiprazole.

Gain de poids

Adultes

Lors d'études de quatre à six semaines auprès d'adultes atteints de schizophrénie, on a observé une légère différence sur le plan du gain de poids moyen entre les patients recevant l'aripiprazole et ceux recevant le placebo (+0,7 kg et -0,05 kg, respectivement) ainsi qu'une différence, significative sur le plan statistique, dans la proportion de patients qui répondaient au critère définissant le gain de poids (augmentation d'au moins 7 % du poids corporel) [aripiprazole (8 %); placebo (3 %)].

Lors d'une étude à long terme (26 semaines) contrôlée par placebo portant sur l'aripiprazole chez les adultes atteints de schizophrénie, une classification au début de l'étude des patients atteints de schizophrénie en fonction de leur indice de masse corporelle [IMC « faible » (< 23); IMC « normal » (23-27); IMC « élevé » (> 27)] a révélé des pertes de poids moyennes chez les patients recevant l'aripiprazole et ceux recevant le placebo (IMC « faible » : perte de poids de 0,5 kg chez les patients des deux groupes de traitement; IMC « normal » : perte de poids moyenne de 1,3 kg chez les patients traités par l'aripiprazole et de 0,6 kg chez ceux recevant le placebo; IMC « élevé » : perte de poids moyenne de 2,1 kg chez les patients traités par l'aripiprazole et de 1,5 kg chez ceux recevant le placebo).

Lors d'une étude à long terme (52 semaines) portant sur l'aripiprazole et l'halopéridol, une classification au début de l'étude des adultes atteints de schizophrénie en fonction de leur IMC a révélé que le gain de poids moyen était plus élevé chez les patients ayant un IMC « faible » que celui observé chez les patients ayant un IMC « normal » ou qui présentaient une surcharge pondérale dans les deux groupes de traitement (IMC « faible » : gain de poids moyen de 2,6 kg chez les patients traités par l'aripiprazole et de 1,5 kg chez les patients traités par l'halopéridol; IMC « normal » : gain de poids moyen de 1,4 kg chez les patients traités par l'aripiprazole et de 0,2 kg chez ceux traités par l'halopéridol; IMC « élevé » : perte de poids de 1,2 kg chez les patients traités par l'aripiprazole et de 0,8 kg chez ceux recevant l'halopéridol).

La fréquence de gain de poids d'importance clinique (gain de plus de 7 % du poids corporel) la plus élevée observée au cours de ces deux études a été observée chez les patients ayant un IMC faible (< 23), comparativement à celui observé chez les patients ayant un IMC normal (23-27) ou qui présentaient une surcharge pondérale (> 27).

Adolescents

Les variations de poids observées lors de l'essai clinique contrôlé par placebo d'une durée de six semaines mené auprès d'adolescents atteints de schizophrénie sont résumées au tableau 9.

Tableau 9 : Variation du poids (kg) et proportion de patients ayant présenté une augmentation d'au moins 7 % du poids corporel lors d'essais à court terme contrôlés par placebo menés auprès d'enfants et d'adolescents

Schizophrénie ^a	Placebo	Aripiprazole	
		10 mg	30 mg
	N = 100	N = 100	N = 102
Poids (kg)	n = 98	n = 99	n = 97
Variation entre le début de l'étude et la dernière visite	-0,8	0,0	0,2
Proportion de patients ayant présenté une augmentation d'au moins 7 % entre le début de l'étude et la dernière visite	1 % (1/98)	4 % (4/99)	5,2 (5/97)

^a Essai d'une durée de six semaines mené chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans atteints de schizophrénie

Lors d'une étude de prolongation ouverte non contrôlée à dose flexible d'une durée de 26 semaines portant sur des adolescents atteints de schizophrénie qui avaient mené à terme l'essai clinique contrôlé par placebo d'une durée de six semaines, on a observé un gain de poids moyen de 2,03 kg entre le début de l'étude et la semaine 26. À la semaine 26, on a observé une augmentation du poids d'au moins 7 % comparativement au début de l'étude chez 26 % (47/181) des adolescents atteints de schizophrénie; le gain de poids n'était pas ajusté en fonction de la croissance normale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Système endocrinien et métabolisme; Variations touchant le poids, la glycémie et les paramètres lipidiques chez les adolescents atteints de schizophrénie).

Glycémie

Lors de l'essai contrôlé par placebo d'une durée de six semaines mené chez des adolescents atteints de schizophrénie, on n'a observé aucun cas d'augmentation de la glycémie à jeun jusqu'à des valeurs importantes sur le plan clinique entre le début et la fin de l'essai (passage d'une valeur de moins de < 5,55 mmol/L à une valeur égale ou supérieure à 6,99 mmol/L), peu importe le groupe de traitement. Dans ces études, la glycémie à jeun a été mesurée chez environ 50 patients par groupe de traitement. Par conséquent, on ne peut pas considérer ces données comme étant entièrement prédictives des effets de l'aripiprazole sur le métabolisme du glucose lors de son administration à des adolescents atteints de schizophrénie. Lors d'un essai de prolongation ouvert d'une durée de 26 semaines mené auprès d'adolescents atteints de schizophrénie, la glycémie à jeun est passée d'une valeur normale à une valeur élevée à la semaine 26 chez 1,9 % (3/155) des adolescents atteints de schizophrénie.

Durant l'étude de prolongation ouverte non contrôlée d'une durée de 26 semaines, on a observé une augmentation moyenne de 0,12 mmol/L de la glycémie à jeun à la semaine 26 chez les adolescents atteints de schizophrénie (n = 166, valeur initiale moyenne, 4,87 mmol/L) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Système endocrinien et métabolisme; Variations touchant le poids, la glycémie et les paramètres lipidiques chez les adolescents atteints de schizophrénie).

Lipides

Le tableau 10 montre la proportion d'enfants et d'adolescents présentant des variations des taux de cholestérol total, de triglycérides à jeun et de cholestérol HDL à jeun lors d'essais contrôlés par placebo d'une durée de six semaines mené chez des adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie et d'essais de prolongation ouverts non contrôlés d'une durée de 26 semaines. Dans les essais contrôlés par placebo d'une durée de quatre et de six semaines, les données sur les lipides ont été recueillies auprès d'environ 30 à 50 patients par groupe de traitement. Par conséquent, on ne peut pas considérer ces données comme étant entièrement prédictives des effets de l'aripiprazole sur le métabolisme lipidique lors de son administration à des adolescents atteints de schizophrénie.

Tableau 10 : Variation des paramètres lipidiques sanguins chez les enfants et les adolescents^a

Adolescents atteints de schizophrénie				
Changement de catégorie (à au moins une occasion) par rapport au départ	Type et durée de l'essai	Groupe de traitement	n/N	%
Taux de cholestérol total Passage d'une valeur normale (< 4,40 mmol/L) à élevée (≥ 5,17 mmol/L)	Essai contrôlé par placebo d'une durée de six semaines	Aripiprazole à 10 mg	2/52	3,8
		Aripiprazole à 30 mg	1/52	1,9
		Placebo	0/55	0,0
	Essai ouvert d'une durée de 26 semaines	Aripiprazole	4/139	3
Taux de triglycérides à jeun Passage d'une valeur normale (< 1,70 mmol/L) à élevée (≥ 2,26 mmol/L)	Essai contrôlé par placebo d'une durée de six semaines	Aripiprazole à 10 mg	0/33	0,0
		Aripiprazole à 30 mg	0/27	0,0
		Placebo	0/28	0,0
	Essai ouvert d'une durée de 26 semaines	Aripiprazole	0/80	0,0
Taux de cholestérol HDL à jeun Passage d'une valeur normale (> 1,03 mmol/L) à faible (≤ 1,03 mmol/L)	Essai contrôlé par placebo d'une durée de six semaines	Aripiprazole à 10 mg	5/34	14,7
		Aripiprazole à 30 mg	2/28	7,1
		Placebo	9/27	33,3
	Essai ouvert d'une durée de 26 semaines	Aripiprazole	5/69	7,2

^a Fréquence : nombre de patients dont les valeurs initiales se situaient dans l'intervalle précisé et qui ont été soumis à une autre épreuve de laboratoire à la semaine 6 (adolescents atteints de schizophrénie).

Durant l'essai de prolongation ouvert non contrôlé d'une durée de 26 semaines, on a observé une diminution moyenne du taux de cholestérol total (à jeun et postprandial) à la semaine 26 chez les adolescents atteints de schizophrénie (n = 176; valeur initiale moyenne : 3,81 mmol/L; diminution moyenne : 0,0013 mmol/L). On a également observé une diminution moyenne du

taux de triglycérides à jeun à la semaine 26 chez les adolescents atteints de schizophrénie (n = 97; valeur initiale moyenne : 1,19 mmol/L; diminution moyenne : 0,12 mmol/L). On a noté une augmentation moyenne du taux de cholestérol HDL à jeun à la semaine 26 chez les adolescents atteints de schizophrénie (n = 97; valeur initiale moyenne : 1,23 mmol/L; augmentation moyenne : 0,015 mmol/L) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Système endocrinien et métabolisme; Variations touchant le poids, la glycémie et les paramètres lipidiques chez les adolescents atteints de schizophrénie).

Modifications de l'ÉCG

Dans les données regroupées d'études contrôlées par placebo menées auprès d'adultes atteints de schizophrénie ou de manie bipolaire et d'études cliniques à court terme (de quatre à six semaines) contrôlées par placebo menées auprès d'adolescents atteints de schizophrénie ou auprès d'enfants et d'adolescents atteints de troubles bipolaires de type I, ou lors d'études de six semaines contrôlées par placebo portant sur l'association de l'aripiprazole avec des antidépresseurs menées auprès de patients atteints du TDM, les comparaisons entre les groupes n'ont révélé aucune différence significative entre l'aripiprazole à prise orale et le placebo quant à la proportion de patients dont les paramètres électrocardiographiques présentaient des variations potentiellement importantes. Chez les adultes, l'aripiprazole a été associé à une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 2 bpm, alors qu'aucune augmentation n'a été observée chez les patients recevant un placebo.

Prolactine

Lors de l'essai clinique contrôlé par placebo d'une durée de six semaines mené chez des adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, on a observé une plus grande fréquence de faibles taux de prolactine sérique chez les garçons (< 86,96 pmol/L) et les filles (< 130,434 pmol/L) traités par l'aripiprazole, comparativement à ceux recevant un placebo. On a signalé de faibles taux sériques de prolactine chez 38,6 % (17/44), 31,7 % (19/60) et 7 % (4/57) des garçons qui recevaient 10 mg/jour d'aripiprazole, 30 mg/jour d'aripiprazole et un placebo, respectivement. On a signalé de faibles taux sériques de prolactine chez 29,6 % (16/54), 17,1 % (6/35) et 10,3 % (4/39) des filles qui recevaient 10 mg/jour d'aripiprazole, 30 mg/jour d'aripiprazole et un placebo, respectivement.

Pendant une étude ouverte d'une durée de 26 semaines portant sur l'aripiprazole et menée auprès d'adolescents atteints de schizophrénie ainsi que d'enfants et d'adolescents atteints de troubles bipolaires de type I en phase maniaque ou mixte, on a observé une diminution moyenne des taux de prolactine (27,83 pmol/L), comparativement aux valeurs initiales (274,78 pmol/L). La fréquence globale de faibles taux de prolactine (comme on les définit ci-dessus) était plus élevée chez les patients atteints de troubles bipolaires de type I (45,8 %) que chez ceux atteints de schizophrénie (34,8 %).

La signification clinique de faibles taux de prolactine pendant l'adolescence est inconnue. Toutefois, des études menées chez les animaux et des rapports de cas semblent indiquer un lien possible entre des taux de prolactine significativement faibles et l'absence de lactation, l'altération du cycle menstruel et le développement pubertaire.

Autres résultats observés lors d'essais cliniques

Effets indésirables observés lors d'études à long terme, à double insu et contrôlées par placebo chez l'adulte

Les effets indésirables signalés lors d'une étude à double insu d'une durée de 26 semaines comparant l'aripiprazole à prise orale au placebo chez des adultes atteints de schizophrénie correspondaient généralement à ceux signalés lors des études à court terme contrôlées par placebo, à l'exception d'une fréquence plus élevée de tremblements [8 % (12/153) chez les patients prenant l'aripiprazole et 2 % (3/153) chez les patients recevant un placebo]. Lors de cette étude, la majorité des cas de tremblements étaient d'intensité légère (8/12, légère; 4/12, modérée), sont survenus en début de traitement (9/12, \leq 49 jours) et ont été d'une durée limitée (7/12, \leq 10 jours). Les tremblements n'ont conduit à l'arrêt du traitement par l'aripiprazole que dans de très rares cas ($<$ 1 %). En outre, lors d'une étude à long terme (52 semaines) contrôlée par traitement actif, la fréquence des tremblements chez les patients recevant l'aripiprazole a été de 5 % (40/859).

Effets indésirables au cours d'un essai de prolongation ouvert d'une durée de 26 semaines mené chez des adolescents atteints de schizophrénie

Au cours d'un essai de prolongation ouvert et non contrôlé d'une durée de 26 semaines chez des patients ayant participé jusqu'à la fin à un essai contrôlé par placebo d'une durée de six semaines, le profil d'innocuité chez les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie était généralement comparable à celui observé au cours de l'essai de six semaines.

La fréquence des troubles extrapyramidaux, de la somnolence et des tremblements était semblable au cours de l'essai contrôlé par placebo de six semaines et de l'essai de prolongation ouvert de 26 semaines (troubles extrapyramidaux : 19,2 %, somnolence : 13,8 %, tremblements : 6,3 %). Dans la majorité des cas, ces effets indésirables observés au cours de l'étude ouverte de 26 semaines se sont manifestés pour la première fois au cours de cette étude.

Autres effets indésirables observés pendant l'évaluation précédant la commercialisation de l'aripiprazole à prise orale

Voici une liste de termes basés sur la terminologie MedDRA, qui décrivent les effets indésirables apparus en cours de traitement (tels qu'ils sont définis dans l'introduction de la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES) signalés par des patients ayant reçu l'aripiprazole par voie orale à différentes doses d'au moins 2 mg/jour au cours d'une phase quelconque de l'une des études comprises dans la base de données regroupant 13 543 adultes. Tous les effets considérés comme des réactions indésirables possibles du médicament ont été inclus. En outre, les effets pertinents sur le plan médical et clinique, particulièrement ceux susceptibles d'être d'intérêt pour le prescripteur ou plausibles sur le plan pharmacologique, ont également été inclus. Les effets indésirables figurant déjà dans le tableau 1 ou dans d'autres parties de la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES ont été exclus. Bien que les effets signalés soient survenus au cours du traitement par l'aripiprazole, ce médicament n'en est pas nécessairement la cause.

Les effets indésirables sont par ailleurs classés en fonction des classes de système et d'organe (SOC) du MedDRA et énumérés par ordre de fréquence décroissante selon les définitions suivantes : les effets indésirables fréquents se sont produits chez au moins 1 patient sur 100 (seuls ceux qui n'ont pas déjà été mentionnés dans le tableau des résultats des essais comparatifs avec placebo sont énumérés ici); les effets indésirables peu fréquents se sont produits chez au moins 1 patient sur 1000, mais pas plus de 1 patient sur 1 00; les effets indésirables rares se sont produits chez pas plus de 1 patient sur 1 000.

Adultes - Administration orale

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique

Peu fréquents : leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie

Troubles cardiaques

Peu fréquents : bradycardie, palpitations, insuffisance cardiopulmonaire, infarctus du myocarde, arrêt cardiorespiratoire, bloc atrioventriculaire, extrasystoles, tachycardie sinusale, fibrillation auriculaire, angine de poitrine, ischémie myocardique;

Rares : flutter auriculaire, tachycardie supraventriculaire, tachycardie ventriculaire

Troubles endocriniens

Peu fréquents : diabète de type 2 (y compris élévation du taux sanguin d'insuline, diminution de la tolérance aux glucides, diabète de type 2 non insulino-dépendant, diminution de la tolérance au glucose, glycosurie, glucose dans l'urine, présence de glucose dans l'urine), hyperglycémie, hypoglycémie, polydipsie;

Rares : acidocétose diabétique, coma diabétique hyperosmolaire

Troubles oculaires

Peu fréquents : photophobie, diplopie, œdème des paupières, photopsie

Troubles gastro-intestinaux

Peu fréquents : reflux gastro-œsophagien pathologique, dysphagie, inflammation de la langue, œsophagite;

Rare : pancréatite

Troubles généraux et réactions au point d'administration

Fréquents : asthénie, œdème périphérique, irritabilité, douleur thoracique;

Peu fréquents : sentiment de nervosité, œdème du visage, soif, œdème de Quincke;

Rare : hypothermie

Troubles hépatobiliaires

Rares : hépatite, ictère

Troubles du système immunitaire

Peu fréquent : hypersensibilité

Blessure, empoisonnement et complications liées à une intervention

Fréquent : chute;

Peu fréquent : automutilation;

Rare : coup de chaleur

Évaluations

Fréquent : perte de poids;

Peu fréquents : élévation du taux d'enzymes hépatiques (élévation du taux d'ALT, élévation du taux d'AST), élévation de la glycémie, élévation du taux sanguin de prolactine, élévation du taux sanguin d'urée, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, élévation du taux sanguin de créatinine, élévation du taux sanguin de bilirubine;

Rares : élévation du taux sanguin de lactate-déshydrogénase, élévation du taux d'hémoglobine glycosylée, élévation du taux de gamma-glutamyl-transférase (GGT)

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquents : hyperlipidémie, anorexie, hypokaliémie, hyponatrémie;

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif

Peu fréquents : raideur musculaire, faiblesse musculaire, crispation musculaire, diminution de la mobilité;

Rare : rhabdomyolyse

Troubles du système nerveux

Fréquent : anomalies de la coordination;

Peu fréquents : troubles de l'élocution, dyskinésie, parkinsonisme, troubles de la mémoire, rigidité pallidale, accident vasculaire cérébral, convulsions, hypokinésie, dyskinésie tardive, hypotonie, myoclonie, hypertonie, akinésie, bradykinésie;

Rares : crise de grand mal, choréo-athétose, syndrome malin des neuroleptiques

Troubles psychiatriques

Fréquent : idées suicidaires;

Peu fréquents : agressivité, diminution de la libido, tentative de suicide, hostilité, augmentation de la libido, colère, anorgasmie, délire, automutilation intentionnelle, décès par suicide, tics, idées de meurtre;

Rares : catatonie, somnambulisme

Troubles rénaux et urinaires

Peu fréquents : incontinence urinaire, rétention urinaire, polyurie, nycturie

Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires

Peu fréquents : menstruations irrégulières, dysfonction érectile, aménorrhée, douleurs mammaires;

Rares : gynécomastie, priapisme

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquents : congestion nasale, dyspnée, pneumonie par aspiration

Affections des tissus cutanés et sous-cutanés

Fréquents : éruption cutanée (y compris éruption érythémateuse, exfoliative, généralisée, maculaire, maculopapulaire et papulaire; dermatite acnéiforme, allergique, de contact, exfoliative et séborrhéique; neurodermatite et éruption médicamenteuse), hyperhidrose;

Peu fréquents : prurit, réaction de photosensibilité, alopecie, urticaire

Troubles vasculaires

Fréquent : hypertension;

Peu fréquents : hypotension, syncope

Schizophrénie chez les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) – Administration orale

La plupart des effets indésirables relevés dans la base de données regroupées de 281 adolescents âgés de 13 à 17 ans ont également été observés dans la population adulte (voir les tableaux 2 et 3 et la section Autres effets indésirables observés pendant l'évaluation précédant la commercialisation de l'aripiprazole à prise orale – Adultes, Administration orale). Les effets indésirables additionnels observés dans la population des adolescents sont énumérés ci-dessous.

Troubles généraux et réactions au point d'administration :

Peu fréquent : sensations anormales

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Peu fréquent : hypertriglycéridémie

Troubles du système nerveux :

Peu fréquent : somnolence

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquent : rhinorrhée

Affections des tissus cutanés et sous-cutanés :

Peu fréquent : hirsutisme

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Lors d'études contrôlées par placebo d'une durée de trois à six semaines menées auprès d'adultes atteints de schizophrénie ou de manie bipolaire, d'un essai clinique contrôlé par placebo d'une durée de six semaines mené auprès d'adolescents atteints de schizophrénie ainsi que lors d'un essai contrôlé par placebo d'une durée de quatre semaines mené auprès d'enfants et d'adolescents (âgés de 10 à 17 ans) présentant un trouble bipolaire de type I, la comparaison des groupes n'a révélé aucune différence entre l'aripiprazole et le placebo quant aux proportions de sujets présentant des changements d'importance clinique sur le plan de la plupart des paramètres des analyses courantes de la chimie sérique, hématologiques ou urinaires (dont les variations des mesures de la glycémie à jeun, des triglycérides, du cholestérol HDL, du cholestérol LDL et du cholestérol total), à l'exception du taux de prolactine. Des taux faibles de prolactine ont été signalés plus fréquemment chez les adolescents traités par l'aripiprazole que chez ceux prenant

un placebo (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Prolactine).

De même, aucune différence n'a été observée quant au taux d'abandons en raison de changements dans les paramètres des analyses de la chimie sérique, hématologiques ou urinaires.

Lors d'une étude à long terme d'une durée de 26 semaines contrôlée par placebo et menée auprès d'adultes atteints de schizophrénie de même que d'une étude d'une durée de 52 semaines contrôlée par placebo et menée auprès d'adultes atteints de troubles bipolaires de type I ayant reçu de l'aripiprazole en association avec du lithium ou du valproate, aucune différence d'importance clinique n'a été observée entre l'aripiprazole et le placebo quant à la variation par rapport aux valeurs au départ des mesures de la prolactine, de la glycémie à jeun, des triglycérides, du cholestérol HDL, du cholestérol LDL et du cholestérol total. Un profil comparable, sauf en ce qui a trait au taux de prolactine, a été observé dans le cadre d'une étude d'une étude de prolongation contrôlée par placebo d'une durée de 26 semaines menée auprès d'enfants et d'adolescents (âgés de 10 à 17 ans) atteints de troubles bipolaires de type I (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme et EFFETS INDÉSIRABLES, Prolactine)

Dans le cadre d'études cliniques à court et à long terme, on a observé des taux plus élevés de créatine phosphokinase chez les adultes traités par l'aripiprazole que ceux observés chez les patients recevant le placebo. Les effets indésirables les plus courants ayant un lien temporel avec les taux élevés de créatine phosphokinase étaient les raideurs musculosquelettiques, la myalgie, les douleurs thoraciques, la chute et la raideur musculaire.

Effets indésirables associés au médicament après sa commercialisation

Les effets indésirables présentés dans le tableau 11 ont été signalés au cours de l'utilisation de l'aripiprazole après sa commercialisation. Étant donné que ces effets sont signalés sur une base volontaire et qu'on ignore la taille de la population, il n'est pas toujours possible d'évaluer précisément leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet entre les effets et la prise du médicament.

Tableau 11 : Effets indésirables liés au médicament signalés après la commercialisation

<i>Évaluations</i>	<i>Rare</i> : Fluctuation de la glycémie
<i>Affections des tissus cutanés et sous-cutanés</i>	<i>Rare</i> : Réaction allergique (p. ex. réaction anaphylactique, œdème de Quincke, spasme laryngé, spasme oropharyngé)
<i>Troubles psychiatriques</i>	<i>Fréquence inconnue</i> : Jeu pathologique, hypersexualité, troubles du contrôle des impulsions
<i>Troubles hépatobiliaires</i>	<i>Fréquence inconnue</i> : Insuffisance hépatique
<i>Troubles oculaires</i>	<i>Fréquence inconnue</i> : Crise oculogyre

Des cas isolés de syndrome sérotoninergique ont été signalés lors de l'administration concomitante d'aripiprazole et d'agents sérotoninergiques comme des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS).

Tout comme avec les autres antipsychotiques, des cas de mort subite, de torsades de pointe, de

tachycardie ventriculaire, d'arythmie, d'arrêt cardiorespiratoire et d'allongement de l'intervalle QT ont été signalés lors du traitement par l'aripiprazole. Ces cas ont été signalés de façon très rare ou isolée lors du traitement par l'aripiprazole. Plusieurs des patients avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire, prenaient d'autres médicaments dont on sait qu'ils allongent l'intervalle QT, présentaient des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, avaient pris une surdose d'aripiprazole et(ou) présentaient une obésité morbide. Un allongement de l'intervalle QT a été très rarement signalé en l'absence de facteurs confusionnels.

L'emploi d'antipsychotiques atypiques, dont l'aripiprazole, a été associé à des comportements complexes liés au sommeil — comme le somnambulisme — ainsi qu'à des troubles de l'alimentation liés au sommeil.

Dans les études cliniques et(ou) après la commercialisation, on a fait état de cas de leucopénie/neutropénie ayant un lien temporel avec l'utilisation d'agents antipsychotiques, y compris l'aripiprazole. Des cas d'agranulocytose ont également été signalés. Il est donc recommandé d'effectuer un hémogramme avant la mise en route du traitement par l'aripiprazole puis périodiquement au cours du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets hématologiques).

Les antipsychotiques atypiques, dont l'aripiprazole, ont été associés à des cas d'apnée du sommeil, avec ou sans gain de poids concomitant. Chez les patients qui ont des antécédents ou qui sont à risque d'apnée du sommeil, on doit prescrire l'aripiprazole avec prudence.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interactions médicament-médicament

Effets potentiels d'autres médicaments sur l'aripiprazole

L'aripiprazole n'est pas un substrat des isoenzymes CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2E1, et il ne subit aucune glucuronidation directe, ce qui laisse supposer qu'il est peu probable qu'il interagisse avec des inhibiteurs ou des inducteurs de ces enzymes, ou d'autres facteurs comme le tabagisme.

Le CYP3A4 et le CYP2D6 jouent tous deux un rôle dans le métabolisme de l'aripiprazole (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Les inducteurs du CYP3A4 (comme la carbamazépine) pourraient provoquer une augmentation de la clairance de l'aripiprazole et une diminution des taux sanguins. De plus, les inhibiteurs du CYP3A4 (comme le kétoconazole) ou du CYP2D6 (comme la quinidine, la fluoxétine ou la paroxétine) peuvent inhiber l'élimination de l'aripiprazole et provoquer une augmentation des taux sanguins.

Environ 8 % des personnes de race blanche n'ont pas la capacité de métaboliser les substrats du CYP2D6 et sont considérés comme des métaboliseurs lents, alors que le reste de la population fait partie des métaboliseurs rapides. La capacité de métaboliser les substrats du CYP2D6 doit être prise en compte lorsque l'aripiprazole est administré de façon concomitante avec des inhibiteurs du CYP2D6.

Kétoconazole et autres inhibiteurs du CYP3A4

L'administration de kétoconazole (200 mg/jour pendant 14 jours) en concomitance avec l'aripiprazole (dose unique de 15 mg) a provoqué une augmentation de 63 % et 77 % de l'ASC de l'aripiprazole et de son métabolite actif, respectivement. Les effets d'une dose plus élevée de kétoconazole (400 mg/jour) n'ont pas été étudiés. La dose normale d'aripiprazole doit être réduite de moitié lorsque le kétoconazole est administré en concomitance. D'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (comme l'itraconazole) pourraient avoir des effets similaires et commandent une réduction similaire de la dose; aucune étude n'a été menée sur les inhibiteurs moins puissants (érythromycine, jus de pamplemousse). La dose d'aripiprazole doit être augmentée lorsque l'inhibiteur du CYP3A4 n'est plus administré en concomitance.

Quinidine et autres inhibiteurs du CYP2D6

L'administration de la quinidine, un puissant inhibiteur du CYP2D6, à raison de 166 mg/jour pendant 13 jours et d'une dose unique de 10 mg d'aripiprazole, a provoqué une augmentation de 107 % de l'ASC de l'aripiprazole et une diminution de 32 % de l'ASC de son métabolite actif, le déhydro-aripiprazole. La dose normale d'aripiprazole doit être réduite de moitié lorsque la quinidine est administrée en concomitance.

L'administration concomitante d'autres inhibiteurs puissants du CYP2D6, comme la fluoxétine ou la paroxétine, pourrait avoir des effets similaires, ce qui signifie que les mêmes réductions de dose sont recommandées. La dose d'aripiprazole doit être augmentée lorsque l'inhibiteur du CYP2D6 n'est plus administré en concomitance.

Carbamazépine

L'administration de carbamazépine (200 mg 2 fois par jour), un puissant inducteur du CYP3A4, en concomitance avec l'aripiprazole (30 mg 1 fois par jour) s'est traduite par une diminution d'environ 70 % des valeurs de la C_{max} et de l'ASC de l'aripiprazole et de son métabolite actif, le déhydro-aripiprazole. La dose d'aripiprazole doit être doublée lorsque la carbamazépine est administrée en concomitance. Les augmentations subséquentes de la dose doivent être fondées sur l'évaluation clinique. La dose d'aripiprazole doit être réduite lorsque la carbamazépine n'est plus administrée en concomitance.

Effets potentiels d'aripiprazole sur d'autres médicaments

Il est peu probable que l'aripiprazole entraîne des interactions pharmacocinétiques d'importance clinique avec les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450. Lors d'études *in vivo*, l'aripiprazole à des doses entre 10 mg/jour et 30 mg/jour n'a exercé aucun effet significatif sur le métabolisme des substrats du CYP2D6 (dextrométhorphan), du CYP2C9 (warfarine), du CYP2C19 (oméprazole, warfarine) et du CYP3A4 (dextrométhorphan). De plus, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole n'ont pas démontré *in vitro* qu'ils pouvaient altérer le métabolisme dépendant du CYP1A2.

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

Médicaments n'ayant aucune interaction d'importance clinique avec l'aripiprazole

Famotidine

L'administration d'aripiprazole (dose unique de 15 mg) en concomitance avec une dose unique de 40 mg de famotidine, un antagoniste des récepteurs H2 et puissant inhibiteur de la sécrétion gastrique, a produit une diminution de la solubilité de l'aripiprazole et, par conséquent, de sa vitesse d'absorption. La C_{\max} de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole a été réduite de 37 % et 21 %, respectivement. Le taux d'absorption (ASC) de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole a été réduite de 13 % et 15 %, respectivement. Aucun ajustement posologique de l'aripiprazole n'est nécessaire lors de l'administration concomitante de famotidine.

Valproate

Lorsque le valproate (entre 500 et 1 500 mg/jour) et l'aripiprazole (30 mg/jour) ont été administrés en concomitance, la C_{\max} et l'ASC de l'aripiprazole à l'état stable ont diminué de 25 %. Aucun ajustement posologique de l'aripiprazole n'est nécessaire lors de l'administration concomitante de valproate.

Lors de l'administration concomitante d'aripiprazole (30 mg/jour) et de valproate (1 000 mg/jour), aucune variation importante sur le plan clinique de la C_{\max} et de l'ASC du valproate n'a été observée à l'état stable. Aucun ajustement posologique du valproate n'est nécessaire lors de l'administration concomitante d'aripiprazole.

Lithium

Une interaction pharmacocinétique de l'aripiprazole avec le lithium est peu probable puisque le lithium n'est pas lié aux protéines plasmatiques, n'est pas métabolisé et est presque entièrement excrété dans l'urine sous sa forme initiale. L'administration de doses thérapeutiques de lithium (entre 1 200 et 1 800 mg/jour) pendant 21 jours en concomitance avec l'aripiprazole (30 mg/jour) n'a entraîné aucune variation importante sur le plan clinique de la pharmacocinétique de l'aripiprazole ou de son métabolite actif, le déhydro-aripiprazole (augmentation de moins de 20 % de la C_{\max} et de l'ASC).

L'administration concomitante d'aripiprazole (30 mg/jour) et de lithium (900 mg/jour) n'a pas entraîné de variation importante sur le plan clinique de la pharmacocinétique du lithium.

Lamotrigine

Des doses quotidiennes orales de 10 à 30 mg d'aripiprazole administrées en concomitance pendant 14 jours à des sujets atteints de troubles bipolaires de type I n'ont eu aucun effet sur la pharmacocinétique à l'état stable d'une dose unique quotidienne de 100 à 400 mg de lamotrigine, un substrat de l'UDP-glucuronosyltransférase 1A4.

Venlafaxine

Une dose quotidienne orale de 10 à 20 mg d'aripiprazole administrée en concomitance pendant

14 jours à des sujets en bonne santé n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique à l'état stable de la venlafaxine et de l'O-desméthylvenlafaxine suivant une dose unique quotidienne de 75 mg de venlafaxine à libération prolongée, un substrat du CYP2D6. Aucun ajustement posologique de la venlafaxine n'est nécessaire lors de l'administration concomitante d'aripiprazole.

Escitalopram

Une dose orale quotidienne de 10 mg d'aripiprazole administrée en concomitance pendant 14 jours à des sujets en bonne santé n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique à l'état stable d'une dose unique quotidienne de 10 mg d'escitalopram, un substrat du CYP2C19 et du CYP3A4. Aucun ajustement posologique de l'escitalopram n'est nécessaire lors de l'administration concomitante d'aripiprazole.

Dextrométhorphane

L'aripiprazole administré à des doses quotidiennes de 10 à 30 mg pendant 14 jours n'a eu aucun effet sur l'O-désalkylation du dextrométhorphane en son principal métabolite, le dextrorphan, une voie dépendante de l'activité du CYP2D6. L'aripiprazole n'a également aucun effet sur la N-déméthylation de son métabolite, le 3-méthoxymorphane, une voie dépendante de l'activité du CYP3A4. Aucun ajustement posologique du dextrométhorphane n'est nécessaire lors de l'administration concomitante d'aripiprazole.

Warfarine

Une dose quotidienne de 10 mg d'aripiprazole administrée pendant 14 jours n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la R-warfarine et de la S-warfarine ou sur la pharmacodynamie mesurée par le rapport normalisé international, ce qui indique que l'aripiprazole n'exerce aucun effet cliniquement significatif sur le métabolisme du CYP2C9 et du CYP2C19 ou sur la liaison de la warfarine, qui est fortement liée aux protéines. Aucun ajustement posologique de la warfarine n'est nécessaire lors de l'administration concomitante d'aripiprazole.

Oméprazole

Chez des sujets en bonne santé, l'administration concomitante d'une dose quotidienne de 10 mg d'aripiprazole pendant 15 jours et d'une dose unique de 20 mg d'oméprazole, un substrat du CYP2C19, n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'oméprazole. Aucun ajustement posologique de l'oméprazole n'est nécessaire lors de l'administration concomitante d'aripiprazole.

Lorazépam

L'administration concomitante de lorazépam par voie orale (2 mg) et d'aripiprazole par voie orale (15 mg) à des sujets en bonne santé (n = 24 hommes, âgés de 18 et 43 ans) n'a entraîné aucune modification d'importance clinique de la pharmacocinétique de l'un ou l'autre des médicaments. Aucun ajustement posologique de l'un ou l'autre de ces médicaments n'est nécessaire lorsqu'ils sont administrés en concomitance. Toutefois, on a observé une sédation plus marquée lorsque les deux médicaments ont été administrés en concomitance comparativement à l'aripiprazole en monothérapie, et la fréquence d'hypotension orthostatique était plus élevée chez les sujets recevant l'association comparativement au lorazépam en monothérapie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Fluoxétine, paroxétine et sertraline

Une évaluation de la pharmacocinétique de population, réalisée chez des patients atteints du trouble dépressif majeur, n'a révélé aucune variation importante des concentrations plasmatiques de fluoxétine (20 mg/jour ou 40 mg/jour), de paroxétine (37,5 mg/jour ou 50 mg/jour [comprimés à libération contrôlée]) ou de sertraline (100 mg/jour ou 150 mg/jour) à l'état d'équilibre. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de fluoxétine et de norfluoxétine ont augmenté d'environ 18 % et 36 % respectivement, et les concentrations de paroxétine ont diminué d'environ 27 %. On n'a pas noté de changements importants des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de sertraline et de desméthylsertraline lors de l'administration concomitante de sertraline et d'aripiprazole. La dose d'aripiprazole était de 2 à 15 mg/jour (lors de l'administration concomitante avec la fluoxétine et la paroxétine) ou de 2 à 20 mg/jour (lors de l'administration concomitante avec la sertraline).

Interactions médicament-aliment

TEVA-ARIPIPRAZOLE peut être administré avec ou sans aliments (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Interactions médicament-produits à base de plantes médicinales

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été étudiées.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions avec les analyses de laboratoire.

Effets du médicament sur le mode de vie

Alcool/médicaments agissant sur le SNC

Étant donné que l'aripiprazole agit principalement sur le SNC, comme c'est le cas pour la plupart des médicaments psychoactifs, il faut éviter l'association d'aripiprazole et d'alcool ou de tout autre médicament agissant sur le SNC et ayant des effets indésirables en commun tels que la sédation.

Tabagisme

L'aripiprazole est métabolisé par des voies multiples faisant intervenir les isoenzymes CYP2D6 et CYP3A4, mais pas l'isoenzyme CYP1A. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les fumeurs.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

L'efficacité et l'innocuité de l'aripiprazole à des doses de plus de 30 mg/jour n'ont pas été établies.

Les enfants et les adolescents sont exposés à un risque plus élevé de présenter des effets indésirables liés à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques, y compris l'aripiprazole. Certains de ces effets semblent liés à la dose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES).

TEVA-ARIPIPRAZOLE peut être pris sans égard aux repas. Les comprimés ne devraient pas être écrasés ni coupés; ils devraient être avalés tels quels.

Consulter la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES pour connaître l'ajustement posologique nécessaire chez les patients prenant de l'aripiprazole en concomitance avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (comme le kétoconazole ou la clarithromycine), un inhibiteur possible du CYP2D6 (comme la quinidine, la fluoxétine ou la paroxétine) ou un inducteur possible du CYP3A4 (comme la carbamazépine).

Schizophrénie

Adultes

Dose habituelle : Les doses initiale et cible de TEVA-ARIPIPRAZOLE recommandées sont de 10 ou 15 mg/jour, en une seule prise. L'efficacité de l'aripiprazole administré à des doses variant de 10 à 30 mg/jour a été établie dans le cadre d'essais cliniques. Toutefois, il n'a pas été démontré que des doses supérieures à 10 mg/jour étaient plus efficaces. Les doses ne peuvent être augmentées, au besoin, qu'après deux semaines, temps nécessaire pour que l'état d'équilibre soit atteint. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg/jour.

Les patients doivent continuer de prendre la dose efficace la plus faible qui procure une réponse clinique et une tolérabilité optimales, et ils doivent être réévalués périodiquement pour déterminer la nécessité de poursuivre le traitement.

Adolescents (âgés de 15 à 17 ans)

Dose habituelle : La dose cible de TEVA-ARIPIPRAZOLE recommandée est de 10 mg/jour, en une seule prise. La dose initiale quotidienne recommandée est de 2 mg/jour, augmentée à 5 mg/jour après deux jours, puis à la dose cible de 10 mg/jour après deux jours additionnels. Les augmentations additionnelles de la dose doivent être effectuées par paliers de 5 mg/jour, en fonction des besoins et de la tolérance. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg/jour. L'efficacité de l'aripiprazole administré à des doses de 10 et 30 mg/jour a été établie dans le cadre d'un essai clinique à double insu contrôlé par placebo. Toutefois, il n'a pas été démontré que la dose de 30 mg/jour était plus efficace que celle de 10 mg/jour.

Les patients doivent continuer de prendre la dose efficace la plus faible qui procure une réponse clinique et une tolérabilité optimales.

L'innocuité et l'efficacité de l'aripiprazole durant un traitement de longue durée n'ont pas été systématiquement évaluées chez les adolescents atteints de schizophrénie. Lorsque l'aripiprazole est administré pendant des périodes prolongées chez des adolescents atteints de schizophrénie, le médecin doit réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du médicament chez chaque patient.

Remplacement d'un autre antipsychotique

Aucune donnée n'a été recueillie systématiquement pour étudier de façon précise le remplacement d'un antipsychotique par l'aripiprazole chez les patients schizophrènes ou l'administration concomitante d'un autre antipsychotique. Bien que l'arrêt immédiat du premier antipsychotique soit acceptable chez certains patients schizophrènes, un arrêt progressif peut être plus approprié chez d'autres. Quel que soit le cas, il faut réduire au minimum la période de prise concomitante des deux antipsychotiques.

Ajustements posologiques chez les populations particulières

Enfants (< 18 ans): L'innocuité et l'efficacité du médicament ont été évaluées chez des adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie lors d'un essai clinique d'une durée de six semaines. TEVA-ARIPIPRAZOLE n'est pas indiqué pour le traitement de la schizophrénie chez les adolescents âgés de moins de 15 ans, en raison de l'insuffisance des données concernant son innocuité et son efficacité dans cette population de patients (voir EFFETS INDÉSIRABLES; ÉTUDES CLINIQUES, Schizophrénie, Adolescents).

Personnes âgées (≥ 65 ans): L'efficacité et l'innocuité de l'aripiprazole dans le traitement de la schizophrénie n'ont pas été établies chez les patients âgés de 65 ans et plus. En raison d'une plus grande sensibilité de cette population, une dose initiale plus faible doit être envisagée lorsque des raisons cliniques le justifient (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

TEVA-ARIPIPRAZOLE n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes).

Insuffisants hépatiques: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique.

Insuffisants rénaux: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

Sexe: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez la femme par rapport à l'homme.

Fumeurs: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les fumeurs (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Effets du médicament sur le mode de vie).

Métaboliseurs lents des substrats du CYP2D6: Environ 8 % des personnes de race blanche n'ont pas la capacité de métaboliser les substrats du CYP2D6 et sont considérés comme des métaboliseurs lents, alors que le reste de la population fait partie des métaboliseurs rapides. La capacité de métaboliser les substrats du CYP2D6 doit être prise en compte lorsque l'aripiprazole est administré de façon concomitante avec des inhibiteurs du CYP2D6 (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES)

Dose oubliée

Dans les cas où l'oubli remonte à quelques heures, le patient doit prendre la dose oubliée aussitôt qu'il s'en rend compte. Si plus d'une journée s'est écoulée, le patient doit attendre la prochaine dose prévue. Il faut aviser le patient qu'il ne doit pas prendre deux doses de TEVA-ARIPRAZOLE simultanément.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un cas présumé de surdosage du médicament, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

Expérience chez l'humain

Lors d'études cliniques, aucun cas de mortalité associé au surdosage aigu accidentel ou intentionnel par l'aripiprazole seul n'a été signalé. Dans les études cliniques, le seul symptôme signalé par un patient ayant pris de façon concomitante la plus grande dose confirmée d'aripiprazole (1 080 mg) et de l'alcool était les vomissements.

Après la commercialisation, on a signalé un cas isolé de mortalité possiblement associée à un surdosage aigu accidentel ou intentionnel par l'aripiprazole seul. Le patient, après avoir pris 900 mg d'aripiprazole, a été hospitalisé à l'unité de soins intensifs durant 10 à 14 jours et est décédé. Le patient présentait des antécédents de consommation excessive d'alcool. Toutefois, on ne sait pas si le patient avait consommé de l'alcool au moment du surdosage. Les seuls symptômes signalés par un patient ayant pris la plus grande dose confirmée d'aripiprazole (1 680 mg) étaient les vomissements, la fatigue et les étourdissements. De plus, on a signalé, chez un enfant de deux ans et demi, un cas de surdosage accidentel non mortel par l'aripiprazole seul (jusqu'à 195 mg). Les effets suivants ont été signalés chez ce patient : vomissements, somnolence, léthargie, perte de connaissance transitoire et dépression du SNC. D'autres signes et symptômes ayant été observés pendant le surdosage et qui pourraient être importants sur le plan médical comprenaient une hausse de la tension artérielle et une tachycardie. Chez les patients évalués dans un contexte hospitalier, aucune variation négative d'importance clinique des signes vitaux, des résultats de laboratoire ou des paramètres électrocardiographiques n'a été signalée.

Prise en charge du surdosage

On ne dispose d'aucune donnée précise sur le traitement d'une surdose d'aripiprazole. La prise en charge du surdosage doit être axée sur le traitement de soutien, le dégagement des voies respiratoires, la ventilation et l'oxygénation et le soulagement des symptômes. Il faut aussi envisager la possibilité que le patient ait ingéré plusieurs médicaments. Par conséquent, il faut mettre en place immédiatement une surveillance cardiovasculaire, laquelle doit comprendre une surveillance permanente des paramètres électrocardiographiques en vue de déceler d'éventuelles arythmies. Après une surdose d'aripiprazole confirmée ou présumée, une surveillance médicale étroite et un suivi doivent être poursuivis jusqu'au rétablissement du patient.

Charbon : En cas d'une surdose de TEVA-ARIPRAZOLE, l'administration précoce de

charbon peut être utile afin de prévenir en partie l'absorption de l'aripiprazole. L'administration de 50 g de charbon activé une heure après la prise d'une dose unique de 15 mg d'aripiprazole par voie orale a entraîné une réduction de 50 % de l'ASC et de la C_{\max} moyennes de l'aripiprazole.

Hémodialyse : Bien qu'il n'existe aucune information sur les effets de l'hémodialyse dans le traitement d'une surdose d'aripiprazole, il est peu probable que cette méthode soit utile dans ce contexte puisque l'aripiprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques.

Pour obtenir les plus récents renseignements sur la prise en charge d'un cas présumé de surdosage du médicament, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Comme c'est le cas des autres médicaments efficaces dans le traitement de la schizophrénie, le mode d'action de l'aripiprazole est inconnu. Toutefois, on a avancé que l'efficacité de l'aripiprazole pourrait s'expliquer par son activité agoniste partielle sur les récepteurs D2 et 5-HT1A combinée à son activité antagoniste sur les récepteurs 5-HT2A; cependant, la pertinence clinique de ces interactions n'a pas été établie. L'activité du médicament sur des récepteurs autres que les récepteurs D2, 5-HT1A et 5-HT2A pourrait expliquer certains des autres effets cliniques de l'aripiprazole (p. ex. l'hypotension orthostatique associée à l'aripiprazole pourrait être attribuable à son activité antagoniste sur les récepteurs α 1-adrénergiques). On ne connaît pas la pertinence clinique des interactions entre ces récepteurs et l'aripiprazole.

Pharmacodynamie

L'aripiprazole montre une grande affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2 et D3 et sérotoninergiques 5-HT1A et 5-HT2A (valeurs K_i de 0,34; 0,8; 1,7 et 3,4 nM, respectivement), une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D4, sérotoninergiques 5-HT2C et 5-HT7, α 1-adrénergiques et histaminiques H1 (valeurs K_i de 44, 15, 39, 57 et 61 nM, respectivement) et une affinité modérée pour le site de recaptage de la sérotonine (valeur K_i de 98 nM). L'aripiprazole n'a pas d'affinité marquée pour les récepteurs cholinergiques muscariniques ($CI_{50} > 1\ 000$ nM). L'aripiprazole agit comme un agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2 et sérotoninergiques 5-HT1A et comme un antagoniste du récepteur sérotoninergique 5-HT2A. On ne connaît pas la pertinence clinique des interactions entre ces récepteurs et l'aripiprazole.

Pharmacocinétique

On présume que l'activité de l'aripiprazole est essentiellement attribuable à la molécule mère, l'aripiprazole, et dans une mesure moindre, au principal métabolite de celle-ci, le déhydro-aripiprazole, qui montre des affinités pour les récepteurs D2 (tout comme la molécule mère) et représente 40 % de la concentration plasmatique de la molécule mère. La demi-vie d'élimination moyenne est d'environ 75 heures pour l'aripiprazole et d'environ 94 heures pour le déhydro-aripiprazole. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 14 jours pour les deux fragments actifs. L'accumulation de l'aripiprazole peut être établie en fonction de la

pharmacocinétique d'une dose unique. À l'état d'équilibre, la pharmacocinétique de l'aripiprazole est proportionnelle à la dose. L'aripiprazole est éliminé principalement par métabolisme hépatique sous l'effet des isoenzymes CYP2D6 et CYP3A4 du cytochrome P450.

Absorption

L'aripiprazole est bien absorbé après l'administration orale du comprimé, les pics plasmatiques survenant dans les 3 à 5 heures après l'administration; la biodisponibilité orale absolue du comprimé est de 87 %. L'aripiprazole peut être administré avec ou sans aliments. Un repas normal riche en matières grasses pris avec un comprimé d'aripiprazole à 15 mg n'a eu aucun effet significatif sur la C_{\max} ou l'ASC de l'aripiprazole ou de son métabolite actif, le déhydro-aripiprazole; toutefois, le T_{\max} de l'aripiprazole a été retardé de 3 heures et celui du déhydro-aripiprazole, de 12 heures.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre de l'aripiprazole suivant l'administration intraveineuse est élevé (404 L ou 4,9 L/kg), ce qui indique une distribution extravasculaire importante. Aux concentrations thérapeutiques, l'aripiprazole et son principal métabolite se lient à plus de 99 % aux protéines sériques, principalement l'albumine. Après avoir administré pendant 14 jours une dose quotidienne de 0,5 et 30 mg d'aripiprazole à des volontaires en bonne santé, on a observé une occupation des récepteurs D2 proportionnelle à la dose. On ne connaît pas la pertinence clinique de l'occupation de ces récepteurs par l'aripiprazole.

Métabolisme et élimination

L'aripiprazole est métabolisé principalement par trois voies de biotransformation : la déshydrogénation, l'hydroxylation et la N-désalkylation. D'après des études *in vitro*, les isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6 sont responsables de la déshydrogénation et de l'hydroxylation de l'aripiprazole. La N-désalkylation est catalysée par le CYP3A4. L'aripiprazole est la principale entité présente dans la circulation générale. À l'état d'équilibre, le métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, représente environ 40 % de l'ASC plasmatique de l'aripiprazole.

Environ 8 % des personnes de race blanche n'ont pas la capacité de métaboliser les substrats du CYP2D6 et sont considérés comme des métaboliseurs lents, alors que le reste de la population fait partie des métaboliseurs rapides. Chez les métaboliseurs lents on observe une augmentation d'environ 80 % de l'exposition à l'aripiprazole et une diminution d'environ 30 % de l'exposition au métabolite actif comparativement aux métaboliseurs rapides, ce qui équivaut à une augmentation d'environ 60 % de l'exposition aux entités actives totales d'une dose donnée d'aripiprazole comparativement aux métaboliseurs rapides. L'administration concomitante d'aripiprazole et d'inhibiteurs connus du CYP2D6 (comme la quinidine) chez des métaboliseurs rapides produit une augmentation de 112 % de l'exposition plasmatique à l'aripiprazole, ce qui fait qu'un ajustement posologique est nécessaire (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). La demi-vie d'élimination moyenne de l'aripiprazole est d'environ 75 heures chez les métaboliseurs rapides et de 146 heures chez les métaboliseurs lents. L'aripiprazole n'est ni un inhibiteur ni un inducteur de la voie du CYP2D6.

Après une seule dose d'aripiprazole radiomarqué ($[^{14}\text{C}]$ -aripiprazole), environ 25 % de la radioactivité administrée est récupérée dans les urines et environ 55 % dans les selles. Moins de

1 % de l'aripiprazole inchangé a été éliminé dans l'urine et environ 18 % de la dose orale a été récupérée dans les selles sous sa forme initiale.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées

Dans le cadre d'études officielles sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole administré à une dose unique de 15 mg, la clairance du médicament était, chez les sujets âgés (≥ 65 ans), plus faible de 20 % que chez les sujets adultes plus jeunes (de 18 à 64 ans). Toutefois, aucun effet lié à l'âge n'a été mis en évidence dans l'analyse pharmacocinétique réalisée chez des patients schizophrènes. En outre, chez les patients âgés, les propriétés pharmacocinétiques de l'aripiprazole après plusieurs doses semblaient similaires à celles observées chez les patients plus jeunes en bonne santé. (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Sexe

La C_{max} et l'ASC de l'aripiprazole et de son métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, sont 30 à 40 % plus élevées chez la femme que chez l'homme et, par conséquent, la clairance orale apparente de l'aripiprazole est plus faible chez la femme. Cependant, ces écarts s'expliquent en grande partie par les différences sur le plan du poids corporel (25 %) entre les hommes et les femmes. Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction du sexe.

Race

Bien qu'aucune étude pharmacocinétique n'ait été réalisée spécifiquement pour étudier les effets de la race sur l'élimination de l'aripiprazole, l'évaluation pharmacocinétique de l'aripiprazole réalisée dans la population n'a révélé aucune différence d'importance clinique liée à la race. Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de la race.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), la C_{max} de l'aripiprazole (administré en une dose unique de 15 mg) et du déhydro-aripiprazole a augmenté de 36 % et 53 %, respectivement, mais l'ASC était plus faible de 15 % pour l'aripiprazole et plus élevée de 7 % pour le déhydro-aripiprazole. L'excrétion rénale de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole inchangés s'élève à moins de 1 % de la dose. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Lors d'une étude portant sur une dose unique (15 mg d'aripiprazole) menée chez des sujets présentant une cirrhose à différents degrés (classes A, B, et C de Child-Pugh), l'ASC de l'aripiprazole a augmenté de 31 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, de 8 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, et a diminué de 20 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, comparativement aux sujets en bonne santé. Aucun de ces écarts ne justifie un ajustement posologique.

Tabagisme

D'après des études *in vitro* portant sur des enzymes hépatiques humaines, l'aripiprazole n'est pas

un substrat du CYP1A2 et ne subit aucune glucuronidation directe. Par conséquent, le tabagisme ne devrait avoir aucun effet sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole. L'évaluation pharmacocinétique réalisée dans la population cadre avec les résultats *in vitro* puisqu'elle n'a mis en évidence aucune différence significative entre les fumeurs et les non-fumeurs. Aucun ajustement posologique n'est donc recommandé selon que le sujet fume ou non.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les comprimés à une température se situant entre 15 °C et 30 °C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

2 mg : Blanc, triangulaire et biconvexe porte l'inscription « 2 » gravée d'un côté et « ZL » de l'autre.

Chaque comprimé contient 2 mg d'aripiprazole. Offert en flacons de 30 et 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

5 mg : Blanc, rond et biconvexe porte l'inscription « 5 » gravée d'un côté et « ZL » de l'autre.

Chaque comprimé contient 5 mg d'aripiprazole. Offert en flacons de 30 et 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

10 mg : Blanc, biconvexe et en forme de capsule porte l'inscription « 10 » gravée d'un côté et « ZL » de l'autre.

Chaque comprimé contient 10 mg d'aripiprazole. Offert en flacons de 30 et 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

15 mg : Blanc, rond et biconvexe porte l'inscription « 15 » gravée d'un côté et « ZL » de l'autre.

Chaque comprimé contient 15 mg d'aripiprazole. Offert en flacons de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

20 mg : Blanc, biconvexe et en forme de capsule porte l'inscription « 20 » gravée d'un côté et « ZL » de l'autre.

Chaque comprimé contient 20 mg d'aripiprazole. Offert en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

30 mg : Blanc, rond et biconvexe porte l'inscription « 30 » gravée d'un côté et « ZL » de l'autre.

Chaque comprimé contient 30 mg d'aripiprazole. Offert en flacons de 30 et 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Principe actif

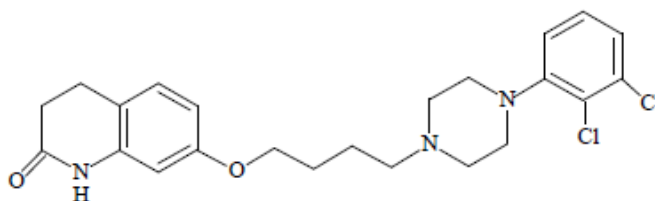
Nom propre : aripiprazole

Nom chimique : 7-[4-[4-(2,3-dichlorophényl)-1-pipérazinyl]butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Formule moléculaire : $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$

Masse moléculaire : 448,4 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'aripiprazole est une poudre cristalline blanche. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau. Le pKa a été établi à 7,6 (dans une solution contenant 20 % d'éthanol).

ÉTUDES CLINIQUES

Essais comparatifs de biodisponibilité

Une étude à double insu, à répartition aléatoire, à dose unique, sur deux traitements et étalés sur deux périodes visant à comparer la biodisponibilité des comprimés à 2 mg TEVA-ARIPIPAZOLE (aripiprazole) (Teva Canada Limitée) avec celle des comprimés à 2 mg Abilify® (aripiprazole) (Bristol-Myers Squibb Canada) a été menée auprès de 31 adultes sains et à jeun. Un résumé des données sur la biodisponibilité obtenues chez les 30 sujets qui ont terminé l'étude est présenté dans le tableau ci-dessous.

Aripiprazole (1 × 2 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (ng.h/mL)	331,56 339,63 (21,93)	325,99 332,46 (19,92)	101,61	98,34 to 104,98
C _{max} (ng/mL)	9,74 9,91 (18,87)	9,40 9,57 (19,21)	103,72	98,59 to 109,11
T _{max} [§] (h)	3,12 (44,84)	3,09 (44,80)		
t _{1/2} [€] (h)	93,42 (37,21)	85,26 (23,58)		

* TEVA-ARIPIPRAZOLE (aripiprazole) comprimés à 2 mg (Teva Canada Limitée)

† Abilify® (aripiprazole) comprimés à 2 mg (Bristol-Myers Squibb Canada) ont été achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement

€ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement

Une étude à double insu, à répartition aléatoire, à dose unique, sur deux traitements et étalés sur deux périodes visant à comparer la biodisponibilité des comprimés à 10 mg TEVA-ARIPIPRAZOLE (aripiprazole) (Teva Canada Limitée) avec celle des comprimés à 10 mg Abilify® (aripiprazole) (Bristol-Myers Squibb Canada) a été menée auprès de 32 adultes sains et à jeun. Un résumé des données sur la biodisponibilité obtenues chez les 28 sujets qui ont terminé l'étude est présenté dans le tableau ci-dessous.

Aripiprazole (1 × 10 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (ng.h/mL)	1763,77 1791,91 (17,82)	1528,31 1579,16 (24,76)	115,24	108,91 to 121,93
C _{max} (ng/mL)	46,72 48,16 (25,27)	37,56 39,42 (29,93)	124,17	114,56 to 134,60
T _{max} [§] (h)	3,32 (1,74)	3,86 (1,69)		
t _{1/2} [€] (h)	108,08 (37,87)	116,76 (59,62)		

* TEVA-ARIPIPRAZOLE (aripiprazole) comprimés à 10 mg (Teva Canada Limitée)

† Abilify® (aripiprazole) comprimés à 10 mg (Bristol-Myers Squibb Canada) ont été achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement

€ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement

Schizophrénie

Adultes

L'efficacité de l'aripiprazole dans le traitement de la schizophrénie a été évaluée dans le cadre de cinq études à court terme (de quatre à six semaines) contrôlées par placebo auprès de patients hospitalisés vivant une rechute en phase aiguë, dont la plupart répondaient aux critères du DSM-III/IV pour la schizophrénie. Dans quatre des cinq études, une différence a été observée entre l'aripiprazole et le placebo, mais dans la cinquième étude, de moindre envergure, aucune différence n'a été observée. Trois de ces études comprenaient également un groupe témoin actif recevant de la rispéridone (une étude) ou de l'halopéridol (deux études), mais aucune n'a été conçue pour permettre la comparaison de l'aripiprazole avec les comparateurs actifs.

Lors des quatre essais ayant montré une différence entre l'aripiprazole et le placebo, quatre mesures principales ont été utilisées pour évaluer les signes et les symptômes psychiatriques. L'échelle PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) est une échelle à éléments multiples axée sur la psychopathologie générale, utilisée pour évaluer les effets des traitements pharmacologiques sur la schizophrénie. La sous-échelle positive PANSS est constituée d'un sous-ensemble d'éléments servant à évaluer sept symptômes positifs de la schizophrénie (délire, pensées désorganisées, hallucinations, excitation, mégalomanie, méfiance/persécution et hostilité). La sous-échelle négative, quant à elle, est constituée d'un sous-ensemble d'éléments servant à évaluer sept symptômes négatifs de la schizophrénie (affect émoussé, repli sur soi, mauvais rapports, retrait social apathique passif, pensée abstraite difficile, manque de spontanéité/fluidité de la conversation, pensée stéréotypée). L'impression clinique globale (CGI) exprime l'impression d'un observateur compétent, connaissant bien les manifestations de la schizophrénie, concernant l'état clinique général du patient.

Lors d'une étude de quatre semaines (n = 414) comparant deux doses fixes d'aripiprazole (15 ou 30 mg/jour) et l'halopéridol (10 mg/jour) au placebo, les deux doses d'aripiprazole ont produit des résultats supérieurs au placebo sur le plan du score total à l'échelle PANSS, du score à la sous-échelle positive PANSS et du score de la gravité de la maladie à l'échelle CGI. En outre, la dose de 15 mg s'est avérée supérieure au placebo à la sous-échelle négative PANSS.

Lors d'une étude de quatre semaines (n = 404) comparant deux doses fixes d'aripiprazole (20 ou 30 mg/jour) et la rispéridone (6 mg/jour) au placebo, les deux doses d'aripiprazole ont produit des résultats supérieurs au placebo sur le plan du score total à l'échelle PANSS, du score à la sous-échelle positive PANSS, du score à la sous-échelle négative PANSS et du score de la gravité à l'échelle CGI.

Lors d'une étude de six semaines (n = 420) comparant trois doses fixes d'aripiprazole (10, 15 ou 20 mg/jour) au placebo, les trois doses ont produit des résultats supérieurs au placebo sur le plan du score total à l'échelle PANSS, du score à la sous-échelle positive PANSS et du score à la sous-échelle négative PANSS.

Lors d'une étude de six semaines (n = 367) comparant trois doses fixes d'aripiprazole (2, 5 ou 10 mg/jour) au placebo, la dose de 10 mg a produit des résultats supérieurs au placebo sur le plan du score total à l'échelle PANSS, qui était le principal critère

d'évaluation de l'étude. Les doses de 2 et 5 mg n'ont pas été supérieures au placebo pour le critère d'évaluation principal.

Lors d'une cinquième étude d'une durée de quatre semaines (n = 103) comparant l'aripiprazole à une dose entre 5 et 30 mg/jour ou l'halopéridol à une dose entre 5 et 20 mg/jour au placebo, l'halopéridol a produit des résultats supérieurs au placebo sur l'échelle BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*), une échelle à éléments multiples axée sur la psychopathologie générale, généralement utilisée pour évaluer les effets de traitements pharmacologiques sur la psychose, de même qu'à l'analyse des patients répondeurs basée sur le score de la gravité à l'échelle CGI, le principal critère d'évaluation de cette étude. La seule différence significative entre l'aripiprazole et le placebo a été observée lors d'une analyse des sujets basée sur le score de la gravité à l'échelle CGI.

Ainsi, l'efficacité des doses quotidiennes de 10, 15, 20 et 30 mg a été établie lors de deux études portant sur chacune des doses. Aucune donnée n'a démontré que les doses plus élevées présentaient des avantages par rapport aux doses plus faibles utilisées lors de ces études.

Une analyse des sous-groupes de population n'a fourni aucune preuve évidente de réponse différentielle en fonction de l'âge, du sexe ou de la race.

Une étude à plus long terme a été menée auprès de 310 patients hospitalisés ou en consultation externe, qui répondaient aux critères du DSM-IV pour la schizophrénie et dont les symptômes, d'après les antécédents, étaient stables depuis au moins trois mois sous un autre traitement antipsychotique. Ces patients ont cessé de prendre leur antipsychotique et ont été répartis au hasard pour recevoir l'aripiprazole à 15 mg/jour ou un placebo pendant une période d'observation pouvant atteindre 26 semaines visant à évaluer le délai avant la survenue d'une rechute. La survenue d'une rechute au cours de la phase à double insu a été définie comme un score d'au moins 5 (aggravation minime) à l'échelle d'amélioration CGI, des scores d'au moins 5 (modérément grave) pour l'élément « hostilité » ou « manque de coopération » de l'échelle PANSS ou une augmentation d'au moins 20 % du score total à l'échelle PANSS. Chez les patients recevant l'aripiprazole à 15 mg/jour, on a observé un délai significativement plus long avant la survenue d'une rechute au cours de la période subséquente de 26 semaines que chez ceux recevant le placebo.

Adolescents (âgés de 13 à 17 ans)

L'efficacité de l'aripiprazole dans le traitement de la schizophrénie a été évaluée dans le cadre d'un essai contrôlé par placebo d'une durée de six semaines auquel participaient des patients en consultation externe âgés de 13 à 17 ans qui répondaient aux critères du *DSM-IV* pour la schizophrénie et qui avaient obtenu un score d'au moins 70 à l'échelle PANSS au début de l'étude. La majorité (75 %) des patients qui participaient à cet essai étaient âgés de 15 à 17 ans. Soixante-quatorze pour cent (74 %) des patients avaient déjà reçu des antipsychotiques en traitement d'épisodes antérieurs. Lors de cet essai comparant deux doses fixes d'aripiprazole (10 mg/jour, n = 100 ou 30 mg/jour, n = 102) à un placebo (n = 100), la dose initiale de 2 mg/jour d'aripiprazole a été augmentée à la dose cible en 5 jours dans le groupe devant prendre

10 mg/jour et en 11 jours dans le groupe devant prendre 30 mg/jour.

Les deux doses d'aripiprazole ont été supérieures au placebo pour ce qui est du score total à l'échelle PANSS, le principal critère d'évaluation de l'étude. La dose de 30 mg/jour ne s'est pas avérée plus efficace que celle de 10 mg/jour. On n'a pas encore systématiquement évalué le maintien de l'efficacité chez les adolescents.

TEVA-ARIPIPRAZOLE n'est pas indiqué pour le traitement de la schizophrénie chez les adolescents âgés de moins de 15 ans, en raison de l'insuffisance des données concernant son innocuité et son efficacité dans cette population de patients (voir INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et EFFETS INDÉSIRABLES).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie non clinique

Des études *in vitro* et *in vivo* approfondies ont démontré que l'aripiprazole est un agoniste partiel puissant des récepteurs dopaminergiques D2 et sérotoninergiques 5-HT1A et qu'il exerce également une activité antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2. L'aripiprazole montre une grande affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2 et D3 et les récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A et 5-HT2A, une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D4, sérotoninergiques 5-HT2C et 5-HT7, α 1-adrénrgiques et histaminiques H1 ainsi que pour le transporteur de la sérotonine et une faible affinité pour les récepteurs muscariniques. Puisqu'il exerce une activité agoniste partielle sur les récepteurs D2, l'aripiprazole bloque les récepteurs postsynaptiques D2 à une dose comparable à celle à laquelle il exerce une activité agoniste sur les récepteurs dopaminergiques présynaptiques. L'aripiprazole montre des propriétés agonistes chez des modèles animaux d'hypoactivité dopaminergique et des propriétés antagonistes chez des modèles animaux d'hyperactivité dopaminergique. Dans plusieurs modèles comportementaux, l'aripiprazole présente un profil antipsychotique et une puissance plusieurs fois inférieure à celle des antipsychotiques atypiques chez les modèles animaux utilisés pour déterminer le risque d'effets indésirables extrapyramidaux.

Appareil cardiorespiratoire

Lors d'une étude portant sur les fibres de Purkinje de lapins, le courant HERG/IKr a été inhibé à des multiples des concentrations plasmatiques maximales d'aripiprazole et d'OPC-14857 libres à l'état d'équilibre (inhibition : 140 et 461 fois, respectivement) et aucun effet n'a été exercé sur la durée du potentiel d'action. L'OPC-3373 n'a démontré aucune inhibition *in vitro* du courant HERG/IKr ni n'a prolongé la durée du potentiel d'action à des concentrations allant jusqu'à 10 μ M. Ni l'aripiprazole, ni les principaux métabolites humains (OPC-14857, OPC-3373) ne s'accumulent dans les tissus cardiaques du rat suivant l'administration de doses uniques ou répétées (13 jours). Les effets cardiovasculaires potentiels ont également été évalués lors d'études d'innocuité pharmacologique (chiens anesthésiés) et toxicologiques (traitement de 39 semaines chez des singes) *in vitro* et *in vivo*, au cours desquelles aucune variation significative n'a été observée.

Systèmes nerveux central et périphérique

Chez les animaux, l'aripiprazole était moins sujet que la chlorpromazine et l'halopéridol à produire des signes comportementaux caractéristiques d'une dépression du SNC, à provoquer une catalepsie et à inhiber l'activité motrice spontanée; de plus, contrairement à ces comparateurs, l'aripiprazole n'a pas provoqué de convulsions. En outre, l'aripiprazole a réduit la coordination motrice et prolongé la durée de l'hypnose provoquée par l'hexobarbital dans une mesure comparable à la chlorpromazine. Par contre, l'aripiprazole a été moins efficace que la chlorpromazine ou l'halopéridol sur le plan de la relaxation musculaire et de l'analgésie.

Autres appareils et tissus

Des études pharmacologiques d'innocuité *in vitro* et *in vivo* ont été réalisées pour évaluer la capacité de l'aripiprazole à modifier la sécrétion gastrique, la motilité gastro-intestinale, la contractilité des muscles lisses, le volume d'urine et l'excrétion d'électrolytes. Ces études ont révélé que l'aripiprazole est peu susceptible d'entraîner des effets indésirables gastro-intestinaux ou rénaux ou d'altérer la contractilité des muscles lisses.

Pharmacocinétique non clinique

On a évalué les propriétés d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion de l'aripiprazole dans le cadre d'une série d'études *in vitro* et *in vivo* menées sur des souris, des rats, des lapins, des chiens, des porcs miniatures et des singes. *In vitro*, l'aripiprazole présente une perméabilité membranaire intrinsèque modérée, mais a été bien absorbé après l'administration par voie orale chez les animaux et les humains.

Après administration intraveineuse, la demi-vie d'élimination de l'aripiprazole (entre 1 et 5 heures) a été plus brève et sa clairance plasmatique (entre 14 et 110 mL/min/kg) a été plus rapide chez les animaux que chez les humains (75 heures et 0,7 mL/min/kg, respectivement). Comme chez les humains, les volumes de distribution à l'état d'équilibre observés chez les animaux semblent indiquer une distribution extravasculaire importante.

L'exposition à l'aripiprazole observée chez les souris, les rats et les singes après l'administration par voie orale était liée à la dose administrée. Chez les rats, l'augmentation de l'exposition était plus rapide que l'augmentation de la dose, ce qui est probablement attribuable à une saturation du métabolisme présystémique et(ou) de la clairance; chez les souris et les singes, toutefois, l'augmentation de l'exposition était généralement proportionnelle à l'augmentation de la dose. Après des doses quotidiennes répétées, l'exposition à l'aripiprazole et à son métabolite pharmacologiquement actif, le déhydro-aripiprazole, était légèrement plus élevée chez les rates que chez les rats, alors qu'aucune différence liée au sexe n'a été notée chez les souris et chez les singes. Une accumulation de l'aripiprazole et de ses métabolites dans la circulation générale a été observée à des doses pertinentes sur le plan toxicologique après l'administration chronique d'une dose par jour chez le rat et le singe.

Chez le rat, les concentrations d'aripiprazole inchangé dans le cerveau étaient jusqu'à cinq fois plus élevées que les concentrations plasmatiques. Après l'administration de [¹⁴C]-aripiprazole à

des rates gravides, la radioactivité observée chez le fœtus était faible et seule une infime quantité a été décelée dans le liquide amniotique. Après l'administration de [¹⁴C]-aripiprazole à des rates en période de lactation, les rapports de concentrations lait-sang étaient supérieurs à 1 pendant une période pouvant atteindre 24 heures. *In vitro*, l'aripiprazole se lie fortement (dans une proportion entre 99,4 et 99,8 %) aux protéines sériques de la souris, du rat, du lapin, du chien, du singe et de l'humain.

La molécule mère était indétectable dans l'urine des rats et des singes, ce qui indique que la clairance rénale est un mécanisme d'élimination négligeable. Chez le singe, l'aripiprazole a été éliminé principalement par clairance métabolique et ses métabolites ont été éliminés par les voies rénales et biliaires, alors que la voie biliaire a été prédominante chez les rats. Après l'administration orale de [¹⁴C]-aripiprazole à des rats et des singes, la radioactivité découlant du médicament a été récupérée principalement dans les selles (environ 90 et 62 % de la dose, respectivement). Sur le plan qualitatif, le métabolisme de l'aripiprazole chez le rat et le singe était similaire à celui de l'humain, même si la vitesse d'élimination assurée par le métabolisme humain était plus lente que celle observée chez les animaux. L'aripiprazole est métabolisé principalement par déshydrogénation, hydroxylation et N-désalkylation. La formation du déhydro-aripiprazole, un métabolite pharmacologiquement actif, était une voie métabolique importante. Ce métabolite, ainsi que d'autres métabolites de phase I, ont subi d'autres biotransformations, y compris des réactions de conjugaison. Chez le rat comme chez l'humain, le médicament inchangé était le principal composant lié au médicament présent dans le plasma alors que chez le singe, l'aripiprazole ne représentait que 13 % de la matière liée au médicament dans le plasma. Tous les principaux métabolites observés dans le plasma humain ont été retrouvés dans le plasma des rats et des singes, les principales espèces utilisées pour l'évaluation de la toxicité non clinique, ce qui indique que le choix de ces espèces pour évaluer l'innocuité de l'aripiprazole et de ses métabolites était approprié.

Des études *in vitro* ont révélé que deux isoenzymes du cytochrome P450 (CYP), le CYP3A4 et le CYP2D6, étaient responsables de la déshydrogénation et de l'hydroxylation de l'aripiprazole, alors que sa N-désalkylation n'était catalysée que par le CYP3A4. Des études cliniques ont été réalisées pour évaluer le risque d'interaction médicament-médicament *in vivo*. Bien que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 ou du CYP2D6 ait entraîné une baisse de la clairance orale de l'aripiprazole d'environ 40 à 50 % et que l'administration concomitante d'un inducteur du CYP3A4 ait produit une augmentation de la clairance orale de l'aripiprazole, ces variations n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives. Des études *in vitro* ont également indiqué que ni l'aripiprazole ni son métabolite, le déhydro-aripiprazole, ne devraient inhiber de façon significative l'activité *in vivo* des isoenzymes du CYP à des concentrations cliniquement significatives. Cette hypothèse a été confirmée lors d'études cliniques qui n'ont révélé aucun effet cliniquement significatif de l'aripiprazole sur la clairance des substrats des isoenzymes CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 et CYP2C19.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'aripiprazole administré par voie orale a été déterminée chez le rat et le singe. Chez les rats mâles et femelles, la dose orale létale médiane estimée était de 953 et 705 mg/kg, respectivement, alors qu'elle était supérieure à 2 000 mg/kg chez les singes, sans égard au sexe. Des signes cliniques évoquant une dépression du système nerveux central (SNC) ou des effets indésirables extrapyramidaux d'origine médicamenteuse ont été observés chez les deux espèces. Chez les rats, les signes cliniques comprenaient les suivants : diminution de l'activité motrice spontanée, accroupissement, position couchée, ataxie, tremblements, convulsions, réflexe de Straub, catalepsie, ptose et froideur au toucher. Chez les singes, les principaux effets liés au médicament étaient les suivants : troubles de l'activité motrice, hyporéactivité aux stimuli externes, tremblements, catalepsie, yeux fermés, accroupissement et position couchée et(ou) latérale.

Toxicité à court et à long terme

La toxicité à court et à long terme de l'aripiprazole a été déterminée au cours d'études de 4 à 52 semaines portant sur la toxicité du médicament administré par voie orale aux rats et aux singes. Les résultats de ces études sont résumés dans le tableau qui suit.

Toxicité à court et à long terme

Espèces/souche	Voie d'administration	Durée de l'exposition	Dose (mg/kg)	Nombre/Sexe	Observations importantes
Rat/SD	Orale (gavage)	4 semaines	0, 60, 100	10 ou 15 M 10 ou 15 F	<p><u>60 et 100 mg/kg/jour</u> : Sédation (principalement au cours de la première semaine) et diminution proportionnelle à la dose du poids corporel, de la prise de poids et de la consommation alimentaire; augmentation proportionnelle à la dose, minimale ou légère, des taux sériques de glutamopyruvique transaminase, de glutamo-oxaloacétique transaminase et de γ-glutamyltranspeptidase; sur le plan microscopique, hypertrophie corticosurrénale proportionnelle à la dose (intensité minimale ou modérée), légère atrophie du lobe intermédiaire de l'hypophyse, hypocellularité minimale ou légère de la moelle osseuse, augmentation de la fréquence et de la gravité de l'accumulation de cellules spumeuses dans les alvéoles pulmonaires, hypertrophie minimale des cellules acineuses des glandes salivaires, hyperplasie lobulaire minimale des glandes mammaires avec sécrétion de lait minimale ou légère, diminution minimale du nombre de corps jaunes dans l'ovaire et faible fréquence d'une légère atrophie utérine (intensité minimale).</p> <p><u>100 mg/kg/jour</u> : Émaciation, hypothermie transitoire, larmolement, tremblements et aspect négligé; sur le plan microscopique, épaissement minimal de l'épithélium vaginal.</p> <p>Toutes les altérations touchant les glandes mammaires et les voies reproductrices des femelles ont été considérées comme secondaires à l'augmentation des taux sériques de prolactine causée par l'aripiprazole. En outre, tous ces changements étaient réversibles ou partiellement réversibles après une période post-dose de quatre semaines chez les animaux recevant la dose de 100 mg/kg/jour.</p>

Espèces/souche	Voie d'administration	Durée de l'exposition	Dose (mg/kg)	Nombre/Sexe	Observations importantes
Rat/SD	Orale (gavage)	13 semaines	0, 2, 6, 20	10 ou 16 M 10 ou 16 F	<p><u>2 et 6 (M) mg/kg/jour</u> : Aucun changement attribuable au médicament.</p> <p><u>6 (F) et 20 mg/kg/jour</u> : Chez les femelles, augmentation minimale de la prise de poids et de la consommation alimentaire (dose de 6 mg/kg/jour seulement); sur le plan microscopique, épaissement de l'épithélium vaginal et hyperplasie lobulaire des glandes mammaires.</p> <p><u>20 mg/kg/jour</u> : Diminution minimale du poids corporel et de la consommation alimentaire chez les mâles; diminution de la masse du foie et de l'utérus et, sur le plan microscopique, sécrétion de lait chez les femelles. Les altérations anatomiques touchant les glandes mammaires et les voies reproductrices des femelles ont été considérées comme secondaires à l'augmentation de la prolactine sérique causée par l'aripiprazole. Tous ces changements étaient réversibles et se sont résorbés après la période post-dose de quatre semaines, à l'exception de la diminution minimale du poids corporel et de la consommation alimentaire.</p>
Rat/SD	Orale (gavage)	26 semaines	0, 10, 30, 60	20 ou 25 M 20 ou 25 F	<p><u>10 mg/kg/jour</u> : Augmentation minimale ou légère du poids corporel et de la consommation alimentaire chez les femelles.</p> <p><u>10, 30 et 60 mg/kg/jour</u> : Diminution (intensité minimale à modérée) du poids corporel proportionnelle à la dose (10 mg/kg/jour seulement chez les mâles), y compris une perte de poids initiale à la dose de 60 mg/kg/jour; diminution minimale ou légère des taux sériques des protéines totales et d'albumine; coloration pâle des poumons; sur le plan microscopique, atrophie légère ou modérée proportionnelle à la dose du lobe intermédiaire de l'hypophyse, augmentation de la fréquence des cas</p>

Espèces/souche	Voie d'administration	Durée de l'exposition	Dose (mg/kg)	Nombre/Sexe	Observations importantes
					<p>d'histiocytose pulmonaire minimale ou modérée; altérations touchant les glandes mammaires (atrophie chez les mâles recevant une dose ≥ 30 mg/kg/jour; hyperplasie chez les femelles) et les voies reproductrices des femelles (diœstrus persistant) considérées comme secondaires à une hyperprolactinémie liée au médicament.</p> <p><u>30 et 60 mg/kg/jour</u> : Augmentation proportionnelle à la dose de la fréquence de l'hypoactivité et de la ptose transitoire post-dose et hyperactivité pré-dose; diminution minimale ou modérée de la consommation alimentaire; sur le plan microscopique, augmentation minimale de la lipofuscine dans la corticosurrénale et hypertrophie minimale ou légère de la corticosurrénale chez les femelles.</p> <p><u>60 mg/kg/jour</u> : Diminution minimale de l'hématocrite, des réticulocytes et de l'hémoglobine (femelles); augmentation de la masse des glandes surrénales (femelles) et des poumons; diminution de la taille et de la masse des testicules; coloration foncée des glandes surrénales et des ovaires; sur le plan microscopique, atrophie bilatérale des testicules (intensité minimale à modérée) et augmentation minimale de la lipofuscine dans les ovaires.</p> <p>À l'exception des pigments subsistant dans la glande surrénale et les ovaires, tous les effets liés à l'aripiprazole étaient réversibles ou partiellement réversibles (hyperactivité et histiocytose pulmonaire avec augmentation du poids des poumons) après une période post-dose de 13 semaines.</p>

Espèces/souche	Voie d'administration	Durée de l'exposition	Dose (mg/kg)	Nombre/Sexe	Observations importantes
Rat/SD	Orale (gavage)	52 semaines	0, 1, 3, 10	20 M 20 F	<p><u>1, 3 et 10 mg/kg/jour</u> : Atrophie utérine légère ou modérée et légère augmentation de la taille du corps jaune.</p> <p><u>3 et 10 mg/kg/jour</u> : Augmentation minimale ou légère (transitoire à une dose de 10 mg/kg/jour) du poids corporel; augmentations minimales et sporadiques de la consommation alimentaire; diminution de la masse des glandes surrénales, du foie, des reins et de l'utérus et augmentation de la masse des ovaires; sur le plan microscopique, aggravation de l'hyperplasie lobulaire des glandes mammaires et augmentation de la fréquence et de la gravité de l'épaississement de l'épithélium vaginal chez les femelles (altérations considérées comme secondaires aux augmentations de prolactine causées par l'aripiprazole).</p> <p><u>10 mg/kg/jour</u> : Diminution de la masse du foie; signes macroscopiques de développement des glandes mammaires chez les femelles; sur le plan microscopique, caryomégalie des hépatocytes, de l'épithélium du tube contourné proximal rénal et des cellules acineuses des glandes de Harder.</p>

Espèces/souche	Voie d'administration	Durée de l'exposition	Dose (mg/kg)	Nombre/Sexe	Observations importantes
Singe/macaque de Buffon	Orale (gavage)	4 semaines	1, 5, 25, 125	1 M 1 F	<p><u>1, 5, 25 et 125 mg/kg/jour</u> : Troubles de l'activité motrice caractérisés par une démarche ataxique, une activité motrice réduite et/ou l'absence de mouvement (1 mg/kg/jour seulement au cours de la première semaine).</p> <p><u>5, 25 et 125 mg/kg/jour</u> : Yeux fermés, catalepsie, tremblements et légère diminution de la consommation alimentaire (semaines 1 et 2).</p> <p><u>25 et 125 mg/kg/jour</u> : Posture anormale (accroupissement, position latérale ou couchée) et hyporéactivité; perte de poids minimale proportionnelle à la dose (semaines 1 et 2); à l'autopsie, rétention de microlithiase (matière granulaire) dans la vésicule biliaire.</p> <p><u>125 mg/kg/jour</u> : À l'autopsie, un calcul dans la vésicule biliaire d'un animal.</p>

Espèces/souche	Voie d'administration	Durée de l'exposition	Dose (mg/kg)	Nombre/Sexe	Observations importantes
Singe/macaque de Buffon	Orale (gavage)	13 semaines	0; 0,5; 1; 5; 25	3 à 5 M 3 à 5 F	<p><u>0,5 et 1 mg/kg/jour</u> : Aucune observation liée au médicament.</p> <p><u>5 et 25 mg/kg/jour</u> : Troubles de l'activité motrice proportionnels à la dose, hyporéactivité, tremblements, catalepsie et posture anormale. Ces signes cliniques étaient généralement légers à la dose de 5 mg/kg/jour et à la dose de 25 mg/kg/jour au début de l'étude, mais se sont atténués lorsqu'on a continué à administrer la dose de 25 mg/kg/jour.</p> <p><u>25 mg/kg/jour</u> : Réduction minimale du poids corporel, diminution modérée de la consommation alimentaire et absence sporadique de selles au cours des semaines 1 et 2; à l'autopsie, substance boueuse présente en quantité modérée ou importante dans la bile.</p> <p>Toutes les altérations attribuables au médicament ont disparu ou se sont atténuées au cours de la période post-dose de 4 semaines.</p>
Singe/macaque de Buffon	Orale (gavage)	39 semaines	0, 25, 50, 75/100	4 M 4 F	<p>En raison des signes cliniques marqués observés lors de l'administration de la dose de 100 mg/kg/jour au jour 1, les animaux devant recevoir une dose élevée n'ont pas été traités du jour 2 au jour 4. À partir du jour 5 et jusqu'à la fin de l'étude, les animaux devant recevoir une dose élevée ont reçu une dose de 75 mg/kg/jour.</p> <p><u>25 mg/kg/jour</u> : Faible fréquence de troubles de l'activité motrice chez un mâle.</p> <p><u>25, 50 et 75 mg/kg/jour</u> : Hypoactivité légère ou modérée et tremblements proportionnels à la dose (transitoires à la dose de 25 mg/kg/jour), vomissements, consommation alimentaire de qualité réduite, faible nombre de sujets adoptant une position voûtée ou inhabituelle et présence de matières muqueuses et granulaires (microlithiase) dans la</p>

Espèces/souche	Voie d'administration	Durée de l'exposition	Dose (mg/kg)	Nombre/Sexe	Observations importantes
					<p>vésicule biliaire.</p> <p><u>50 et 75 mg/kg/jour</u> : Faible fréquence de salivation excessive, de décubitus sternal et de calculs biliaires (lithiases biliaires); sur le plan microscopique, faible fréquence d'altérations hépatiques, généralement minimales, caractéristiques d'une lithiase hépatique dans le parenchyme sous-capsulaire du lobe moyen droit adjacent à la vésicule biliaire.</p> <p><u>75 mg/kg/jour</u> : Une femelle mourante a été euthanasiée au cours de la semaine 3 en raison d'une toxicité clinique grave, caractérisée par une hypoactivité légère à grave, des tremblements, une salivation excessive, un décubitus latéral ou sternal, une position voûtée ou inhabituelle, des troubles de l'activité motrice et une diminution de la consommation alimentaire (alimentation faible ou nulle). Cette femelle était le seul sujet recevant une dose élevée et ne s'est pas rétablie lorsque l'administration du médicament a repris à 75 mg/kg/jour au jour 5. On a également observé une diminution minimale du poids corporel chez les mâles et une faible ataxie chez une femelle.</p> <p>Des analyses des microlithiases et des calculs biliaires ont révélé que des conjugués de sulfate de métabolites hydroxylés de l'aripiprazole constituaient les principaux composants liés au médicament et que des acides biliaires, principalement l'acide taurodésoxycholique, constituaient les principaux composants non liés au médicament. Des analyses des concrétions intrahépatiques (hépatolithes) ont révélé des caractéristiques morphologiques et une composition élémentaire similaires à celles des microlithiases et des calculs biliaires.</p>

Espèces/souche	Voie d'administration	Durée de l'exposition	Dose (mg/kg)	Nombre/Sexe	Observations importantes
Singe/macaque de Buffon	Orale (gavage)	52 semaines	0, 0,5, 5, 25	4 M 4 F	<p><u>0,5 mg/kg/jour</u> : Aucun changement lié au médicament.</p> <p><u>5 et 25 mg/kg/jour</u> : Troubles de l'activité motrice dont la fréquence et(ou) la gravité étaient proportionnelles à la dose, hyporéactivité, tremblements, catalepsie et posture anormale (accroupissement, position latérale et[ou] couchée) plus particulièrement évidente au cours des semaines 1 et 2. À la dose de 25 mg/kg/jour, les troubles de l'activité motrice ont été graves au cours de la semaine 1 et généralement légers pendant le reste de l'étude. L'hyporéactivité a disparu dès la semaine 3 et la catalepsie et la posture anormale ont été observées sporadiquement tout au long de la période d'administration du médicament.</p> <p><u>25 mg/kg/jour</u> : Diminution minimale du poids corporel et diminution légère ou modérée de la consommation alimentaire au cours des semaines 1 et 2. À l'autopsie, présence de microlithiases biliaires en quantité faible ou généralement modérée chez trois animaux et calculs biliaires chez un animal. À titre de comparaison, une faible quantité de microlithiases biliaires a été notée chez deux animaux témoins.</p>

Toxicité chez les jeunes animaux

Lors des études portant sur l'administration répétée de doses à de jeunes rats et à de jeunes chiens, le profil de toxicité de l'aripiprazole était comparable à celui observé chez les animaux adultes, et aucun signe de neurotoxicité ou d'effets nuisibles sur le développement n'a été observé.

Mutagenèse

Le pouvoir mutagène de l'aripiprazole a été vérifié par un test de réversion de mutation bactérienne *in vitro*, un test de réparation d'ADN bactérien *in vitro*, un test de mutation génique directe *in vitro* sur cellules de lymphome murin, un test d'aberration chromosomique *in vitro* sur cellules pulmonaires de hamster chinois, un test du micronoyau *in vivo* chez la souris et un test de synthèse d'ADN non programmé chez le rat. L'aripiprazole s'est avéré clastogène lors du test d'aberration chromosomique *in vitro* sur cellules pulmonaires de hamster chinois avec et sans activation métabolique. Une réponse positive a été obtenue lors du test du micronoyau *in vivo* chez la souris; toutefois, cette réponse était attribuable à un mécanisme considéré comme non pertinent chez l'humain.

Toxicité pour la reproduction

Des études expérimentales sur l'animal ont démontré que l'aripiprazole exerce des effets toxiques sur le développement, dont des effets tératogènes possibles chez les rats et les lapins.

Des rates gravides ont reçu des doses orales de 3, 10 et 30 mg/kg/jour (doses 1, 3 et 10 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée en mg/m²) d'aripiprazole au cours de la période d'organogenèse. La dose de 30 mg/kg a entraîné une légère prolongation de la gestation. Le traitement a également causé un léger retard dans le développement fœtal, confirmé par un poids fœtal plus faible (dose de 30 mg/kg), une cryptorchidie (dose de 30 mg/kg) et un retard de l'ossification squelettique (doses de 10 et 30 mg/kg). On n'a observé aucun effet indésirable sur la survie des rejetons ou la survie embryofœtale. Chez les ratons nés, on a observé un poids corporel moindre (doses de 10 et 30 mg/kg) ainsi qu'une augmentation des cas de nodules hépatiques d'origine diaphragmatique et de hernies diaphragmatiques à la dose de 30 mg/kg (aucune investigation de ces troubles n'a été effectuée dans les groupes recevant les autres doses). Un faible nombre de cas de hernies diaphragmatiques a également été observé chez les fœtus exposés à une dose de 30 mg/kg. Après la naissance, un retard de l'ouverture du vagin a été observé aux doses de 10 et 30 mg/kg et une diminution de la capacité reproductrice (diminution du taux de fécondité, de la taille du corps jaune, du nombre d'embryons implantés et de fœtus vivants ainsi qu'augmentation des pertes postimplantatoires, probablement dépendants des effets sur les rejetons femelles) a été observée à la dose de 30 mg/kg. Une certaine toxicité maternelle a été observée à 30 mg/kg mais aucune preuve clinique ne démontre que ces effets sur le développement étaient attribuables à la toxicité maternelle.

Chez les rates gravides recevant des injections intraveineuses d'aripiprazole (3, 9 et 27 mg/kg/jour) au cours de la période d'organogenèse, une diminution du poids fœtal et un retard de l'ossification squelettique ont été observés à la dose la plus élevée, qui a également entraîné une toxicité maternelle.

Des lapines gravides ont reçu des doses orales d'aripiprazole de 10, 30 et 100 mg/kg/jour (ce qui équivaut à 2, 3 et 11 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'humain

exprimée en fonction de l'ASC) au cours de l'organogenèse. Une diminution de la consommation alimentaire chez la mère et une augmentation des avortements ont été observées à la dose de 100 mg/kg. Le traitement a provoqué une augmentation de la mortalité fœtale (100 mg/kg), une diminution du poids fœtal (30 et 100 mg/kg), une augmentation des cas d'anomalie du squelette (fusion des sternèbres aux doses de 30 et 100 mg/kg) et des variations squelettiques mineures (dose de 100 mg/kg).

Chez des lapines gravides recevant des injections intraveineuses d'aripiprazole (3, 10 et 30 mg/kg/jour) au cours de la période d'organogenèse, la dose la plus élevée, qui a provoqué une toxicité maternelle importante, a entraîné une diminution du poids fœtal, une augmentation des anomalies fœtales (touchant principalement le squelette) et une diminution de l'ossification squelettique chez le fœtus. La dose sans effet sur le fœtus était de 10 mg/kg, ce qui équivaut à cinq fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée selon l'ASC.

Lors d'une étude au cours de laquelle des rats ont reçu des doses orales de 3, 10 et 30 mg/kg/jour d'aripiprazole (1, 3, et 10 fois la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée en mg/m²) au cours des périodes périnatale et postnatale (du jour 17 de la gestation au jour 21 de la période post-partum), une légère toxicité maternelle et une légère prolongation de la gestation ont été observées à la dose de 30 mg/kg. Une augmentation de la mortalité ainsi qu'une diminution du poids des rejetons (qui s'est maintenue à l'âge adulte) et de la survie ont été observées à cette dose.

Chez des rates recevant des injections intraveineuses d'aripiprazole (3, 8 et 20 mg/kg/jour) du jour 6 de la gestation au jour 20 de la période post-partum, une augmentation de la mortalité a été observée aux doses de 8 et 20 mg/kg et une diminution du poids des rejetons au début de la période postnatale et de la survie a été observée à la dose de 20 mg/kg. Ces doses ont également provoqué une certaine toxicité maternelle. On n'a observé aucun effet sur le comportement postnatal ni sur le développement de l'appareil reproducteur.

Diminution de la fécondité

Des rates ont reçu des doses orales d'aripiprazole de 2, 6 et 20 mg/kg/jour (soit 0,6; 2 et 6 fois la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée en mg/m²) deux semaines avant l'accouplement et jusqu'au jour 7 de la période de gestation. Des irrégularités du cycle œstral et une augmentation de la taille du corps jaune ont été observées à toutes les doses, mais aucune diminution de la fécondité n'a été notée. Une augmentation des pertes préimplantatoires a été observée aux doses de 6 et 20 mg/kg et une diminution du poids fœtal a été observée à la dose de 20 mg/kg.

Des rats mâles ont reçu des doses orales d'aripiprazole de 20, 40 et 60 mg/kg/jour (6, 13 et 19 fois la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée en mg/m²) à partir de neuf semaines avant l'accouplement jusqu'à l'accouplement. Des troubles de la spermatogenèse ont été observés à la dose de 60 mg/kg et une atrophie de la prostate a été observée aux doses de 40 et 60 mg/kg, mais aucune diminution de la fécondité n'a été notée.

Cancérogénicité

Des études longitudinales sur la cancérogénicité ont été réalisées chez des souris ICR et des rats Sprague-Dowley et F344. L'aripiprazole a été administré sur une période de 2 ans dans l'alimentation à des doses de 1, 3, 10 et 30 mg/kg/jour à des souris ICR et à des doses de 1, 3 et 10 mg/kg/jour à des rats F344 (0,2 à 5 et 0,3 à 3 fois la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée en mg/m², respectivement). En outre, des rats SD ont reçu pendant deux ans des doses orales de 10, 20, 40 et 60 mg/kg/jour (3 à 19 fois la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée en mg/m²). L'aripiprazole n'a provoqué aucune tumeur chez les souris ou les rats mâles. Chez les souris femelles, la fréquence des adénomes hypophysaires ainsi que des adénocarcinomes et des adéno-acanthomes des glandes mammaires a augmenté à des doses alimentaires de 3 à 30 mg/kg/jour (0,1 à 0,9 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée selon l'ASC et 0,5 à 5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée en mg/m²). Chez les rates, la fréquence des fibroadénomes des glandes mammaires a augmenté à une dose alimentaire de 10 mg/kg/jour (0,1 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée selon l'ASC); en outre, la fréquence des carcinomes corticosurrénaux et des adénomes et carcinomes corticosurrénaux combinés a augmenté à une dose orale de 60 mg/kg/jour (10 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée selon l'ASC).

Des changements prolifératifs touchant l'hypophyse et les glandes mammaires des rongeurs ont été observés après l'administration chronique d'autres antipsychotiques et sont considérés comme dépendants de la prolactine. La prolactine sérique n'a pas été mesurée au cours des études portant sur la cancérogénicité de l'aripiprazole. Toutefois, des augmentations des taux sériques de prolactine ont été observées chez des souris femelles au cours d'une étude alimentaire de 13 semaines aux doses associées aux tumeurs des glandes mammaires et de l'hypophyse. Aucune augmentation de la prolactine sérique n'a été observée chez les rates au cours d'études alimentaires de 4 et 13 semaines aux doses associées aux tumeurs des glandes mammaires. Quant aux observations relatives aux tumeurs endocrines dépendantes de la prolactine chez les rongeurs, on ne connaît pas leur pertinence en ce qui a trait au risque chez les humains.

Autres études de toxicité

Modifications de la corticosurrénale chez les rats

Une série d'études exploratoires ont été réalisées chez le rat pour déterminer le mécanisme des changements liés à l'aripiprazole qui touchent la corticosurrénale après l'administration subchronique et chronique. Les données de cette étude sont venues confirmer la conclusion selon laquelle la réponse tumorigène corticosurrénale spécifique aux rats femelles à une dose de 60 mg/kg/jour lors de l'étude sur la cancérogénicité était attribuable à la cytotoxicité corticosurrénale liée à l'aripiprazole et à la prolifération cellulaire accrue qui en découlait. La spécificité de la réponse tumorigène corticosurrénale chez les femelles était considérée comme une conséquence du caractère plus précoce et plus grave des changements cytotoxiques subis par la corticosurrénale. Aucune pertinence clinique n'a été établie quant aux effets tumorigènes et cytotoxiques sur la corticosurrénale puisque ceux-ci se sont manifestés à une dose 10 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée

selon l'ASC.

Dégénérescence rétinienne chez le rat

L'aripiprazole a provoqué une dégénérescence rétinienne chez des rats Sprague-Dowley (SD) albinos au cours d'une étude sur la toxicité chronique d'une durée de 26 semaines à une dose de 60 mg/kg et au cours d'une étude sur la cancérogénicité d'une durée de 2 ans à des doses de 40 et 60 mg/kg. Les doses de 40 et 60 mg/kg sont 7 et 10 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée selon l'ASC. Lors d'une étude exploratoire subséquente de 18 mois menée chez des rats SD albinos et des rats Long-Evans (LE) pigmentés qui ont reçu de l'aripiprazole à raison de 60 mg/kg/jour, une hyperactivité induite pharmacologiquement s'est manifestée chez des rats des deux espèces tôt au cours de l'étude, ce qui prédisposait les animaux à une exposition accrue à la lumière. Une dégénérescence rétinienne en fonction du temps accompagnée de caractéristiques électrorétinographiques et morphologiques concordant avec une dégénérescence rétinienne spontanée induite par la lumière a été observée chez des rats SD albinos, alors qu'aucun signe de lésion rétinienne induite par la lumière n'a été observé chez les rats LE pigmentés aux différents points d'évaluation malgré une exposition générale comparable à l'aripiprazole. Cette différence était attribuable à l'effet photoprotecteur des pigments de mélanine présents dans l'œil des rats LE. Par conséquent, la dégénérescence observée chez les rats SD albinos après l'administration chronique à des doses élevées a été considérée comme la conséquence d'une hyperactivité induite pharmacologiquement et liée au médicament au cours de la photophasse dans la pièce où sont gardés les animaux, ce qui a entraîné une exposition accrue à la lumière, plutôt que d'un effet direct du médicament sur la rétine. Aucune pertinence clinique n'a été établie en ce qui a trait à la dégénérescence rétinienne induite par la lumière chez les rats SD albinos.

Sensibilisation cutanée et irritation cutanée et oculaire

L'aripiprazole n'a provoqué aucune sensibilisation cutanée chez la souris et aucune irritation cutanée ou oculaire chez le lapin.

Phototoxicité

L'aripiprazole s'est révélé non toxique dans des cultures de fibroblastes de souris Balb/c 3T3.

Antigénicité

L'aripiprazole n'a produit aucun signe d'anaphylaxie générale active ou de réactions cutanées passives chez des cobayes.

Immunotoxicité

Chez le rat, l'aripiprazole n'a exercé aucun effet négatif sur la réaction immunitaire humorale induite par les lymphocytes T contre des hématies de moutons.

Dépendance

Dans le cadre d'une batterie d'études réalisées pour évaluer la dépendance physique et le risque d'abus, aucun risque d'abus n'a été démontré pour l'aripiprazole chez le rat, alors qu'on a observé chez le singe une dépendance physique légère et transitoire (effet de rebond), dont la pertinence clinique a été considérée comme négligeable; on n'a observé aucun effet de renforcement positif chez les singes. Dans l'ensemble, les résultats indiquent que l'aripiprazole ne présente aucun risque d'abus.

Métabolites

Lors d'études portant sur une seule dose intraveineuse administrée à des rats, le métabolite OPC-14857 a produit des effets cliniques similaires à ceux observés à des doses orales uniques élevées de la molécule mère, alors que OPC-3373 n'a produit aucune toxicité liée au médicament. Lors d'une étude sur la toxicité orale d'une durée de 28 jours chez le rat, le métabolite 2,3-DCPP a produit des signes cliniques liés au SNC avec mortalité à la dose la plus élevée (30 mg/kg/jour) mais n'a révélé aucun signe clinique de toxicité pour les organes cibles. Les trois métabolites n'ont exercé aucun effet mutagène lors de tests de réversion de mutation bactérienne. Lors d'un test cytogénétique *in vitro* sur des cellules pulmonaires de hamster chinois, le 2,3-DCPP a provoqué une augmentation des aberrations chromosomiques en présence et en l'absence d'activation métabolique; toutefois, on considère que les augmentations observées étaient attribuables à la cytotoxicité excessive plutôt qu'à la réactivité directe de l'ADN.

RÉFÉRENCES

1. Cutler *et al.* The Efficacy and Safety of Lower Doses of Aripiprazole for the Treatment of Patients with Acute Exacerbation of Schizophrenia (2006) *CNS Spectr.* 2006;11(9):691-702
2. Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Zimbroff DL, Ali MW. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:763-771
3. McEvoy *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of aripiprazole 10, 15 ou 20 mg/day for the treatment of patients with acute exacerbations of schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2007 Dec;41(11):895-905. Publication électronique, 13 juillet 2007.
4. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, Stringfellow J, Ingenito G, Marder SR. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs. placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(7):681-690
5. Monographie d'Abilify (comprimés d'aripiprazole). Otsuka Pharmaceuticals Co., Ltd. Tokyo, Japon. Numéro de contrôle de la présentation : 209514. Date de révision : 15 avril 2020.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

TEVA-ARIPIRAZOLE comprimés d'aripirazole, USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'autorisation de mise en marché de TEVA-ARIPIRAZOLE au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux patients. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents sur TEVA-ARIPIRAZOLE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Raisons de prendre ce médicament :

TEVA-ARIPIRAZOLE est utilisé dans le traitement des symptômes de schizophrénie chez les adultes et les adolescents âgés de 15 à 17 ans. La schizophrénie se caractérise par des symptômes tels que :

- entendre des voix, voir des choses qui n'existent pas ou en ressentir la présence
- des soupçons inhabituels, des croyances erronées
- un discours et un comportement incohérents et un retrait émotionnel

Les personnes atteintes de cette maladie peuvent également se sentir déprimées, coupables, anxieuses ou tendues.

Bien que TEVA-ARIPIRAZOLE ne puisse guérir ces troubles, ce médicament peut, chez les adultes, aider à la prise en charge des symptômes et à réduire le risque de rechute.

Il se peut que votre médecin vous ait prescrit TEVA-ARIPIRAZOLE pour une autre raison. Informez-vous auprès de votre médecin si vous avez des questions sur les raisons pour lesquelles TEVA-ARIPIRAZOLE vous a été prescrit.

Effets de ce médicament :

TEVA-ARIPIRAZOLE appartient à une classe de médicaments nommés antipsychotiques atypiques.

Les antipsychotiques agissent sur les substances chimiques (neurotransmetteurs) qui assurent la communication entre les cellules nerveuses. Les maladies qui touchent le cerveau pourraient être attribuables à un déséquilibre de certaines substances chimiques dans le cerveau. Ce déséquilibre pourrait être la cause de certains des symptômes que vous ressentez. Les médecins et les chercheurs n'ont pas encore réussi à identifier la cause de ce déséquilibre. On ne sait pas non plus précisément comment TEVA-ARIPIRAZOLE agit, mais il semble rétablir l'équilibre de deux substances chimiques nommées dopamine et sérotonine.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas TEVA-ARIPIRAZOLE si vous avez déjà eu une réaction allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients énumérés dans la section « Ingrédients non médicinaux » du présent dépliant. Les signes de réaction allergique comprennent les suivants : éruption cutanée, démangeaisons, essoufflement et gonflement du visage, des lèvres ou de la langue.

Ingrédient médicinal :

L'ingrédient médicinal de TEVA-ARIPIRAZOLE est l'aripirazole.

Ingrédients non médicinaux :

Les comprimés de TEVA-ARIPIRAZOLE contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium.

Présentation :

TEVA-ARIPIRAZOLE est présenté sous forme de comprimés dans des teneurs de 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg et 30 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Divers médicaments de la même classe que TEVA-ARIPIRAZOLE, y compris TEVA-ARIPIRAZOLE, ont été associés à une augmentation du taux de mortalité lorsqu'administrés chez les patients âgés atteints de démence. TEVA-ARIPIRAZOLE n'est donc pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence.

TEVA-ARIPIRAZOLE ne doit pas être administré aux enfants atteints de schizophrénie âgés de moins de 15 ans.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien

AVANT de prendre TEVA-ARIPIRAZOLE si :

- vous prenez d'autres médicaments (sur ordonnance ou en vente libre)
- vous êtes enceinte, vous croyez l'être ou prévoyez le devenir. Vous ne devez pas prendre TEVA-ARIPIRAZOLE si vous êtes enceinte à moins d'en avoir discuté avec votre médecin
- vous allaitez ou vous avez l'intention de le faire. Les femmes qui allaitent ne doivent pas prendre TEVA-ARIPIRAZOLE
- votre glycémie (taux de sucre dans le sang) est élevée ou vous avez des antécédents familiaux de diabète
- vous avez un faible nombre de globules blancs
- vous avez déjà eu des évanouissements ou des convulsions

- vous présentez des mouvements musculaires involontaires et irréguliers, en particulier au niveau du visage
- vous êtes atteint de problèmes cardiaques ou il y a des cas de maladies du cœur, d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire dans votre famille
- vous avez déjà eu des problèmes liés à la façon dont votre cœur bat ou si vous prenez des médicaments qui peuvent avoir un effet sur la façon dont votre cœur bat
- vous souffrez d'hypertension (tension artérielle anormalement élevée) ou d'une accélération du rythme cardiaque et d'une chute de pression en vous levant
- vous êtes une personne âgée atteinte de démence (perte de mémoire et d'autres capacités mentales). Le cas échéant, vous ou les personnes chargées de vos soins devez aviser le médecin si vous avez déjà subi un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire
- vous présentez des facteurs de risque de formation de caillots sanguins, tels que : antécédents familiaux de caillots sanguins, âge supérieur à 65 ans, tabagisme, obésité, chirurgie majeure récente (comme arthroplastie de la hanche ou du genou), immobilité en raison d'un voyage en avion ou autre, et prise de contraceptifs oraux (« la pilule »)
- vous effectuez des exercices vigoureux ou travaillez dans des endroits chauds et ensoleillés
- vous consommez de l'alcool ou des drogues à usage récréatif
- vous avez des antécédents de toxicomanie
- vous avez des antécédents de problèmes de jeu ou de troubles du contrôle des impulsions (envie impérieuse de jouer, de dépenser, de manger ou autre)
- vous avez des antécédents d'apnée du sommeil (un trouble caractérisé par des interruptions de la respiration pendant le sommeil) ou y êtes à risque
- vous présentez une intolérance au lactose ou une intolérance au galactose ou le syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, puisque les comprimés de TEVA-ARIPIRAZOLE contiennent du lactose

Idées suicidaires et aggravation de votre dépression ou d'une autre maladie mentale :

Si vous êtes atteint de dépression et/ou d'une autre maladie mentale, il est possible que vous songiez parfois à vous faire du mal ou à vous enlever la vie. Ces idées peuvent aller en augmentant au début du traitement étant donné que tous ces médicaments mettent du temps avant de faire effet, habituellement environ deux semaines et parfois plus encore.

Si à quelque moment que ce soit vous songez à vous faire du mal ou à vous enlever la vie, appelez votre médecin ou rendez-vous immédiatement à l'hôpital.

Il pourrait être utile de prévenir un parent ou un ami que vous êtes atteint de dépression ou d'une autre maladie mentale, et de demander à cette personne de lire le présent dépliant. Vous pouvez lui demander de vous prévenir si elle pense que votre dépression ou votre maladie mentale s'aggrave ou si des changements dans votre comportement l'inquiètent.

Falls: Feeling sleepy, a fall in blood pressure when you stand up from sitting or lying down, vision and speech problems have been reported with the use of antipsychotic drugs. This can lead to falls that may cause fractures or other fall related-injuries. Certain medications, diseases or conditions can make this worse.

Réaction allergique grave

L'emploi de TEVA-ARIPIRAZOLE peut avoir des repercussions sur votre peau ou d'autres parties de votre corps comme :

- le foie,
- les reins;
- le cœur
- ou les cellules sanguines.

Ces réactions allergiques peuvent mettre votre vie en danger et même causer la mort.

Obtenez immédiatement des soins médicaux si vous avez :

- de la fièvre;
- une éruption cutanée grave, de l'urticaire;
- une enflure des glandes lymphatiques;
- une enflure du visage;
- des symptômes pseudogrippaux;
- un jaunissement de la peau ou des yeux;
- un essoufflement;
- une enflure des jambes.

Effets chez les nouveau-nés

Dans certains cas, les bébés de mères ayant pris TEVA-ARIPIRAZOLE pendant la grossesse ont manifesté des symptômes graves qui ont nécessité l'hospitalisation de ces nouveau-nés. Il arrive que ces symptômes disparaissent spontanément. Vous devez obtenir sans délai des soins médicaux d'urgence si votre nouveau-né a de la difficulté à respirer ou à se nourrir, s'il dort de façon exagérée, s'il présente une raideur ou, au contraire, une mollesse musculaire (comme une poupée de chiffon) ou s'il tremble.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez vos médecins, dentistes et pharmaciens que vous prenez TEVA-ARIPIRAZOLE.

Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien.

- Si vous prenez d'autres médicaments, il se peut que votre médecin doive ajuster votre dose de TEVA-ARIPIPRAZOLE. Prévenez votre médecin si vous prenez du kétoconazole (antifongique), de la quinidine (antiarythmique), de la paroxétine (antidépresseur) ou de la fluoxétine (antidépresseur). Ces médicaments peuvent accroître les concentrations d'aripiprazole dans votre circulation sanguine.
- Vous devez également avertir votre médecin si vous prenez de la carbamazépine puisque ce médicament peut réduire les concentrations d'aripiprazole dans votre circulation sanguine, ce qui peut diminuer l'efficacité de TEVA-ARIPIPRAZOLE.

TEVA-ARIPIPRAZOLE peut accroître l'effet des médicaments utilisés pour réduire la tension artérielle. Vous devez donc avertir votre médecin si vous prenez un médicament contre l'hypertension artérielle.

Comme TEVA-ARIPIPRAZOLE peut augmenter les effets de l'alcool, il est recommandé de **ne pas** consommer d'alcool pendant un traitement par ce médicament.

Au cours du traitement par TEVA-ARIPIPRAZOLE, ne prenez d'autres médicaments que sur l'avis de votre médecin.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

La consigne la plus importante à respecter au cours du traitement par TEVA-ARIPIPRAZOLE est de prendre le médicament chaque jour, exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. En cas de doute, informez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien. Votre médecin a établi la posologie la plus appropriée en fonction de votre situation personnelle. Il se peut qu'il augmente ou réduise cette dose selon votre réponse au médicament.

Schizophrénie

Dose habituelle chez l'adulte : La dose habituelle est de 10 mg ou 15 mg une fois par jour sans égard aux repas. Toutefois, il se peut que votre médecin vous prescrive une dose plus faible ou plus élevée, jusqu'à concurrence de 30 mg une fois par jour.

Dose habituelle chez l'adolescent (âgé de 15 à 17 ans) : La dose habituelle est de 10 mg/jour en une seule prise, sans égard aux repas. Au début du traitement, votre médecin vous prescrira une dose quotidienne plus faible (2 mg), qui sera augmentée à 5 mg/jour après 2 jours, puis à la dose cible de 10 mg/jour après 2 jours additionnels. En fonction de votre réponse et de votre tolérance à la dose de 10 mg, il se peut que votre médecin vous prescrive une dose plus faible ou plus élevée, jusqu'à concurrence de 30 mg une fois par jour.

Essayez de prendre TEVA-ARIPIPRAZOLE à la même heure chaque jour. Ce médicament peut être pris avec ou sans aliments. Prenez toujours le comprimé avec de l'eau, en prenant soin de l'avaler entier.

Si vous avez l'impression que les effets de TEVA-ARIPIPRAZOLE sont trop prononcés ou trop faibles, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Même si vous vous sentez mieux, il ne faut pas modifier votre dose quotidienne de TEVA-ARIPIPRAZOLE ni interrompre le traitement sans d'abord consulter votre médecin. Bien que TEVA-ARIPIPRAZOLE ne puisse guérir les troubles dont vous êtes atteint, le médicament peut contribuer à en réduire les symptômes. Si l'intensité de vos symptômes diminue ou que ceux-ci disparaissent, c'est probablement que le traitement est efficace. Vous devez continuer à prendre TEVA-ARIPIPRAZOLE tant que vous et votre médecin jugez que ce traitement vous est bénéfique.

Ne donnez jamais de comprimés de TEVA-ARIPIPRAZOLE à d'autres personnes. Ce médicament vous a été prescrit à vous seul et pour le traitement des troubles dont vous êtes atteint.

TEVA-ARIPIPRAZOLE ne doit pas être administré aux enfants âgés de moins de 15 ans pour le traitement de la schizophrénie.

Surdose :

Si vous avez pris plus de comprimés de TEVA-ARIPIPRAZOLE que le nombre prescrit par votre médecin (ou si une autre personne a pris quelques-uns de vos comprimés), communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région ou votre médecin ou rendez-vous au service d'urgence de l'hôpital le plus près. Apportez avec vous l'emballage de TEVA-ARIPIPRAZOLE.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose, prenez-la aussitôt que vous vous en rendez compte mais **ne prenez jamais deux doses au cours de la même journée.**

EFFETS SECONDAIRES ET MESURE À PRENDRE

Comme tous les médicaments, TEVA-ARIPIPRAZOLE peut causer certains effets secondaires, qui seront pour la plupart bénins et temporaires. Toutefois, certains effets secondaires peuvent être graves et nécessiter des soins médicaux.

Certains effets secondaires surviennent plus fréquemment chez les adolescents que chez les adultes, notamment les mouvements involontaires, la somnolence et le gain de poids.

Les effets secondaires les plus courants associés à TEVA-ARIPIPRAZOLE sont les suivants :

- sensation d'agitation (acathésie)
- somnolence

- tremblements
- mouvements anormaux
- nausées, vomissements, maux d'estomac
- étourdissements
- constipation
- maux de tête
- insomnie
- anxiété
- apnée du sommeil (un trouble caractérisé par des interruptions de la respiration pendant le sommeil)
- somnambulisme (le fait de marcher en dormant) et action de manger pendant le sommeil (troubles de l'alimentation liés au sommeil)

Les effets secondaires suivants peuvent également se manifester chez certaines personnes prenant TEVA-ARIPIRAZOLE :

- Gain de poids
- Augmentation de la quantité de sucre (glucose) dans le sang (hyperglycémie). Les symptômes d'hyperglycémie peuvent comprendre une sensation de soif et/ou de faim très intense, un besoin plus fréquent d'uriner, une sensation de faiblesse ou de fatigue, des nausées, un sentiment de confusion et une haleine fruitée.
- Diminution du nombre de globules blancs.
- Difficulté à avaler, pouvant entraîner aspiration et étouffement.
- Diminution de la tension artérielle. Les symptômes d'une diminution de la tension artérielle peuvent comprendre une sensation de tête légère ou un évanouissement en se levant trop rapidement d'une position assise ou couchée.
- Hypersexualité (comportement sexuel incontrôlable et/ou inapproprié dont l'intensité ou la durée entraîne de la détresse).
- Envie impérieuse de jouer, de dépenser, de manger (boulimie) ou autre (apparition d'une nouvelle envie ou intensification d'une envie existante).

Puisque ce médicament peut causer de la somnolence chez certaines personnes, il est recommandé d'éviter de conduire un véhicule automobile ou d'utiliser de la machinerie tant que vous ne connaissez pas les effets de TEVA-ARIPIRAZOLE sur votre organisme.

Votre médecin devrait vous peser avant que vous commenciez à prendre TEVA-ARIPIRAZOLE et continuer à surveiller votre poids aussi longtemps que vous suivez votre traitement.

Avant que vous commenciez à prendre TEVA-ARIPIRAZOLE, votre médecin devrait effectuer des analyses sanguines afin de mesurer vos taux de glucose sanguin (ou glycémie), de cholestérol et de triglycérides et le nombre de leucocytes (les globules blancs qui combattent les infections) de votre sang. Il devrait continuer à surveiller ces paramètres sanguins aussi longtemps que vous suivez votre traitement.

Avertissez votre médecin si vous ressentez des symptômes qui vous inquiètent, même si vous croyez qu'ils ne sont pas associés au médicament ou qu'ils ne figurent pas dans la liste précédente.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez d'urgence des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Courant			
Éruption cutanée (sans aucun autre symptôme)	x		
Constipation	x		
Peu courant			
Dyskinésie tardive : spasmes musculaires ou mouvements normaux du visage ou de la langue		x	
AVC, accidents ischémiques transitoires : faiblesse ou engourdissement soudain du visage, des bras ou des jambes, troubles de la parole ou de la vision			x
Réaction allergique : symptômes comprenant gonflement de la bouche, de la langue, du visage et de la gorge, démangeaisons, éruption cutanée			x
Convulsions : perte de connaissance avec tremblements incontrôlés			x
Syndrome malin des neuroleptiques : raideurs musculaires prononcées avec forte fièvre,			x

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez d'urgence des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
battements du cœur rapides ou irréguliers, sueurs, confusion ou conscience amoindrie			
Priapisme : érection pénienne prolongée (d'une durée de plus de quatre heures) et douloureuse			x
Caillots sanguins : enflure, douleur, rougeur et chaleur d'un bras ou d'une jambe. Vous pourriez présenter une douleur thoracique soudaine, des difficultés respiratoires et des palpitations cardiaques.		x	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez d'urgence des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Réaction allergique connue sous le nom de Syndrome DRESS (Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) (réaction cutanée grave pouvant affecter plusieurs organes) : fièvre, éruption cutanée grave, urticaire, enflure des glandes lymphatiques, enflure du visage, symptômes pseudo-grippaux, jaunissement des yeux ou de la peau, essoufflement, enflure des jambes, toux sèche, douleur ou inconfort au niveau de la poitrine, mictions moins fréquentes, diminution de la quantité d'urine ou urine foncée.			x

Il ne s'agit pas ici d'une liste complète des effets secondaires. Si vous ressentez des effets inattendus lors de la prise de TEVA-ARIPIPRAZOLE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION

TEVA-ARIPIPRAZOLE doit être conservé à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). N'utilisez pas TEVA-ARIPIPRAZOLE après la date de péremption qui est indiquée sur l'étiquette ou sur la boîte à côté de la mention EXP. Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3

Courriel : druginfo@tevacanada.com

Télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée

30 Novopharm Court

Toronto (Ontario)

M1B 2K9

Canada

www.tevacanada.com

Dernière révision : 3 juillet 2020