

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrABILIFY MAINTENA^{MD}

Aripiprazole à libération prolongée pour suspension injectable

Fiole de 300 mg et de 400 mg
Seringue à double compartiment de 300 mg et de 400 mg

Antipsychotique

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
Tokyo, 101-8535 Japon

Importé par :
Otsuka Canada Pharmaceutique
Saint-Laurent (Québec)
H4S 2C9

Commercialisé par :
Otsuka Canada Pharmaceutique
Saint-Laurent (Québec)
H4S 2C9

Date d'approbation initiale :
10 février 2014

Date de révision :
2 mars 2021

Lundbeck Canada Inc.
Saint-Laurent (Québec)
H4S 0A9

Numéro de contrôle de la présentation : 237149

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Mises en garde et précautions, Système immunitaire Éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux (DRESS) – Décembre 2020

Mises en garde et précautions, Peau – Février 2021

Posologie et administration, Considérations posologiques, Posologie recommandée et modification posologique, Administration, Reconstitution, Dose oubliée – Février 2021

TABLE DE MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DE MATIÈRES	2
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	5
4.3 Populations particulières	8
4.4 Administration	8
4.5 Reconstitution	9
4.6 Dose oubliée	18
5 SURDOSAGE	19
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	20
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	21
7.1 Populations particulières	27
7.1.1 Femmes enceintes	27
7.1.2 Allaitement	28
7.1.3 Enfants	28
7.1.4 Personnes âgées	28
8 EFFETS INDÉSIRABLES	30
8.1 Aperçu des effets indésirables	30
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques	30
8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques	40
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	43
8.5 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants)	43
8.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché	44

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	45
9.1	Encadré « Interactions médicamenteuses graves »	45
9.2	Aperçu	45
9.3	Interactions médicament-médicament	46
9.4	Interactions médicament-aliment	47
9.5	Interactions médicament-plante médicinale	47
9.6	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	47
9.7	Interactions médicament-style de vie	47
10	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	47
10.1	Mode d'action	47
10.2	Pharmacodynamique	47
10.3	Pharmacocinétique	48
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	50
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	50
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		51
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	51
14	ESSAIS CLINIQUES	51
14.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude	51
14.2	Résultats de l'étude	51
14.3	Études comparatives de biodisponibilité	60
15	MICROBIOLOGIE	60
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	60
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	65
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT		66

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ABILIFY MAINTENA (aripiprazole à libération prolongée pour suspension injectable) est indiqué pour :

- le traitement de la schizophrénie chez les patients adultes. Son efficacité a été établie dans le traitement de la phase aiguë de la schizophrénie et le traitement d'entretien. Au cours d'un essai clinique contrôlé portant sur le traitement de la schizophrénie en phase aiguë, ABILIFY MAINTENA s'est révélé supérieur au placebo pour ce qui est d'atténuer les symptômes tant positifs que négatifs de la schizophrénie. Lors d'essais cliniques contrôlés, on a constaté qu'ABILIFY MAINTENA permettait de prévenir les rechutes pendant une période pouvant atteindre 38 semaines après la stabilisation au moyen d'aripiprazole à prise orale.
- en monothérapie pour le traitement d'entretien du trouble bipolaire de type 1 chez les adultes. Au cours d'un essai clinique contrôlé mené chez des adultes atteints d'un trouble bipolaire de type 1, ABILIFY MAINTENA a significativement réduit le risque de récurrence de tout épisode thymique sur une période de 52 semaines comparativement au placebo.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'ABILIFY MAINTENA dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada. (MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : ABILIFY MAINTENA n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence (voir l'ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Utilisation chez les patients âgés atteints de démence). L'innocuité et l'efficacité d'ABILIFY MAINTENA n'ont pas été établies chez les patients de 65 ans et plus. Il faut administrer ABILIFY MAINTENA avec prudence aux patients âgés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

2 CONTRE-INDICATIONS

ABILIFY MAINTENA (aripiprazole à libération prolongée pour suspension injectable) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à l'aripiprazole ou à l'un de ses ingrédients de la formulation y compris tout ingrédient non médicinal qu'elle contient, ou à l'une des composantes de son contenant. Consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

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. L'analyse des résultats de treize essais contrôlés par placebo utilisant divers antipsychotiques atypiques (durée modale de 10 semaines) menés auprès de tels patients a révélé que le taux de mortalité était 1,6 fois plus élevé en moyenne chez les patients ayant reçu le médicament. Les causes de mortalité étaient variées, mais la plupart des décès étaient soit d'origine cardiovasculaire (p. ex., insuffisance cardiaque, mort subite), soit d'origine infectieuse (p. ex., pneumonie) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Utilisation chez les patients âgés atteints de démence). ABILIFY MAINTENA n'est pas indiqué chez les patients atteints de démence.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

ABILIFY MAINTENA doit être injecté uniquement par voie intramusculaire dans le muscle fessier ou deltoïde par un professionnel de la santé.

Avant d'amorcer le traitement par ABILIFY MAINTENA chez des patients jamais traités par de l'aripiprazole, notamment ceux qui remplacent leur antipsychotique à prise orale par ce médicament, il convient de vérifier leur tolérance à ce principe actif en leur administrant de l'aripiprazole à prise orale.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Schizophrénie et trouble bipolaire

Il n'est pas nécessaire d'atteindre la dose recommandée par paliers.

Les données tirées d'études cliniques nous ont appris que le traitement peut être entrepris en administrant une seule injection :

- Amorce à une injection : Le premier jour du traitement, administrer une injection de 400 mg d'ABILIFY MAINTENA et poursuivre le traitement par voie orale à l'aide de doses de 10 à 20 mg d'aripiprazole pendant les 14 jours suivants afin de conserver les concentrations d'antipsychotique à un niveau thérapeutique pendant cette période. Attendre au moins 26 jours avant d'administrer la prochaine injection mensuelle de 400 mg.

Selon les données tirées des études de modélisation et de simulation, le traitement peut aussi être amorcé en administrant deux injections :

- Amorce à deux injections : Le premier jour du traitement, administrer deux injections distinctes de 400 mg d'ABILIFY MAINTENA en choisissant un site différent pour chacune d'elles (voir la section Administration ci-dessous), ainsi qu'une dose de 20 mg d'aripiprazole par voie orale. Attendre au moins 26 jours avant d'administrer la prochaine injection mensuelle de 400 mg.

La dose d'entretien recommandée d'ABILIFY MAINTENA est de 400 mg. ABILIFY MAINTENA doit être administré par un professionnel de la santé en une seule injection une fois par mois et à intervalles d'au moins 26 jours.

Si la dose de 400 mg entraîne des effets indésirables, on doit envisager de diminuer la dose mensuelle à 300 mg.

En cas d'arrêt du traitement par ABILIFY MAINTENA, il faut tenir compte du fait qu'il s'agit d'un médicament à libération prolongée.

Remplacement d'un autre antipsychotique à prise orale

Si on sait que les patients qui remplacent leur antipsychotique à prise orale par ABILIFY MAINTENA tolèrent bien l'aripiprazole (parce qu'ils en ont déjà pris auparavant), la dose de départ peut leur être administrée de l'une ou l'autre des manières suivantes :

Les données tirées des études cliniques nous ont appris que le traitement peut être entrepris en administrant une seule injection :

- Amorce à une injection : Le premier jour du traitement, administrer une injection de 400 mg d'ABILIFY MAINTENA et poursuivre le traitement par voie orale à l'aide de l'antipsychotique habituel pendant 14 jours.

Selon les données tirées des études de modélisation et de simulation, le traitement peut aussi être amorcé en administrant deux injections :

- Amorce à deux injections : Le premier jour du traitement, administrer deux injections distinctes de 400 mg d'ABILIFY MAINTENA en choisissant un site différent pour chacune d'elles, ainsi qu'une seule dose de 20 mg d'aripiprazole par voie orale. Les patients doivent cesser de prendre leur ancien antipsychotique oral dès le début de leur traitement par ABILIFY MAINTENA.

Ajustements posologiques motivés par l'activité du cytochrome P450

Patients reconnus pour être des métaboliseurs lents des substrats du CYP2D6

Chez les patients reconnus pour être des métaboliseurs lents des substrats du CYP2D6 (se reporter au Tableau 1) :

- Amorce à une injection : la dose de départ et la dose d'entretien doivent être de 300 mg.
- Amorce à deux injections : la dose de départ s'administre en 2 injections distinctes de 300 mg et la dose d'entretien doit être de 300 mg.

Chez les patients reconnus pour être des métaboliseurs lents des substrats du CYP2D6 et qui prennent en concomitance un inhibiteur puissant du CYP3A4 (se reporter au Tableau 1) :

- Amorce à une injection : la dose de départ et la dose d'entretien doivent être abaissées à 200 mg.
- Le traitement ne peut pas être amorcé au moyen de deux injections chez les patients reconnus pour être des métaboliseurs lents des substrats du CYP2D6 qui prennent en concomitance un inhibiteur puissant du CYP3A4.

Ajustement de la dose à cause d'interactions

Un ajustement de la dose est recommandé chez les patients qui prennent en concomitance un inhibiteur puissant du CYP3A4 ou du CYP2D6 durant plus de 14 jours. En cas d'abandon de l'inhibiteur du CYP3A4 ou du CYP2D6, il peut être nécessaire d'augmenter la dose d'ABILIFY MAINTENA pour revenir à la dose administrée avant l'emploi de l'inhibiteur. Se reporter au Tableau 1.

Il faut éviter d'administrer des inducteurs du CYP3A4 avec ABILIFY MAINTENA durant plus de 14 jours, car le taux d'aripiprazole sanguin pourrait être abaissé sous le seuil d'efficacité. Se reporter au Tableau 1.

Tableau 1. Ajustement de la dose d'ABILIFY MAINTENA chez les patients qui sont connus pour être des métaboliseurs lents des substrats du CYP2D6 et ceux qui prennent en concomitance des inhibiteurs puissants du CYP2D6 ou du CYP3A4 et/ou des inducteurs du CYP3A4 durant plus de 14 jours

	Ajustement de la dose
Patients qui sont connus pour être des métaboliseurs lents des substrats du CYP2D6	
Patients qui sont connus pour être des métaboliseurs lents des substrats du CYP2D6	<ul style="list-style-type: none"> • Amorce à une injection : dose de départ et dose d'entretien de 300 mg • Amorce à deux injections : dose de départ administrée en 2 injections distinctes de 300 mg et dose d'entretien de 300 mg
Patients qui sont connus pour être des métaboliseurs lents des substrats du CYP2D6 et qui prennent en concomitance un inhibiteur puissant du CYP3A4	<ul style="list-style-type: none"> • Amorce à une injection : dose de départ et dose d'entretien de 200 mg • Le traitement ne peut pas être amorcé au moyen de deux injections chez ces patients
Patients recevant une dose d'entretien de 400 mg d'ABILIFY MAINTENA et un autre médicament en concomitance	
Inhibiteurs puissants du CYP2D6 <u>ou</u> du CYP3A4	300 mg
Inhibiteurs puissants du CYP2D6 <u>et</u> du CYP3A4	200 mg
Inducteurs du CYP3A4	Éviter d'employer ABILIFY MAINTENA
Patients recevant une dose d'entretien de 300 mg d'ABILIFY MAINTENA et un autre médicament en concomitance	
Inhibiteurs puissants du CYP2D6 <u>ou</u> du CYP3A4	200 mg
Inhibiteurs puissants du CYP2D6 <u>et</u> du CYP3A4	160 mg
Inducteurs du CYP3A4	Éviter d'employer ABILIFY MAINTENA

4.3 Populations particulières

Personnes âgées

L'innocuité et l'efficacité d'ABILIFY MAINTENA n'ont pas été établies chez des patients âgés de 65 ans et plus. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose d'ABILIFY MAINTENA chez les patients âgés; cependant, étant donné la plus grande sensibilité de cette population, on devrait envisager d'administrer une dose de départ plus faible si des facteurs cliniques le justifient.

ABILIFY MAINTENA n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence (voir l'ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose d'ABILIFY MAINTENA n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose d'ABILIFY MAINTENA n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. Les données sont insuffisantes pour établir des recommandations chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave. Chez ces patients, il faut suivre de près la posologie d'ABILIFY MAINTENA et envisager d'administrer de l'aripiprazole par voie orale.

Autres populations particulières

Aucun ajustement de la dose d'ABILIFY MAINTENA fondé sur le sexe, l'appartenance raciale ou les antécédents de tabagisme du patient n'est recommandé.

4.4 Administration

ABILIFY MAINTENA est offert dans deux types de trousse. Consulter les instructions de reconstitution, le mode d'injection ainsi que la procédure à suivre après l'injection selon le type de trousse à utiliser, soit 1) la seringue à double compartiment préremplie renfermant 300 mg ou 400 mg d'aripiprazole, et 2) la fiole à usage unique renfermant 300 mg ou 400 mg d'aripiprazole.

Seringue à double compartiment

Pour injection intramusculaire profonde dans le muscle deltoïde ou fessier : ne pas administrer par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Injecter le produit immédiatement après sa reconstitution. ABILIFY MAINTENA doit être administré par un professionnel de la santé une fois par mois en une dose unique.

Trousse avec fiole

Pour injection intramusculaire profonde dans le muscle deltoïde ou fessier : ne pas administrer par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Injecter le produit immédiatement après sa reconstitution. ABILIFY MAINTENA doit être administré par un professionnel de la santé une fois par mois en une dose unique.

4.5 Reconstitution

Seringue à double compartiment

Étape 1 : Préparation en vue de la reconstitution de la poudre lyophilisée ABILIFY MAINTENA.

Disposer les articles énumérés ci-dessous sur une surface plane et vérifier qu'il n'en manque aucun :

- 1 seringue à double compartiment préremplie (avec 400 mg ou 300 mg d'aripiprazole) renfermant la poudre lyophilisée ABILIFY MAINTENA (aripiprazole à libération prolongée pour suspension injectable) et de l'eau stérile pour injection
- 1 aiguille hypodermique de calibre 22 de 1,5 po (38 mm) et son dispositif de sécurité
- 1 aiguille hypodermique de calibre 21 de 2 po (51 mm) et son dispositif de sécurité
- 1 aiguille hypodermique de calibre 23 de 1 po (25 mm) et son dispositif de sécurité

Étape 2 : Reconstitution de la poudre lyophilisée dans la seringue à double compartiment

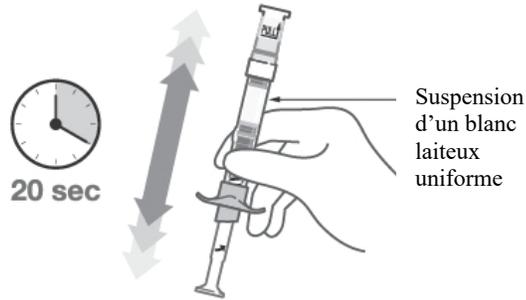
Reconstituer à la température ambiante.

- (a) Pousser légèrement sur la tige du piston pour le raccorder au filet de la seringue. Faire tourner la tige du piston jusqu'au bout pour libérer le solvant. Lorsque la tige du piston est complètement vissée, le bouchon interne de la partie centrale est à la hauteur de la ligne repère (voir Figure 1).



Figure 1

- (b) Tout en maintenant la seringue à la verticale, agiter vigoureusement la seringue pendant 20 secondes, jusqu'à ce que la suspension soit d'un blanc laiteux uniforme (voir Figure 2).



Administrer dans un délai de 30 minutes après la reconstitution.

Figure 2

- (c) Examiner visuellement la suspension reconstituée afin de détecter la présence de particules ou tout changement de couleur avant l'administration. La suspension reconstituée ABILIFY MAINTENA doit être uniforme, homogène, opaque et laiteuse.

Étape 3 : Procédure d'injection

Observer les règles d'asepsie durant l'injection de la suspension reconstituée. Ne pas administrer par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

- (a) Tourner et retirer le capuchon de protection et le capuchon de la seringue (voir Figure 3).

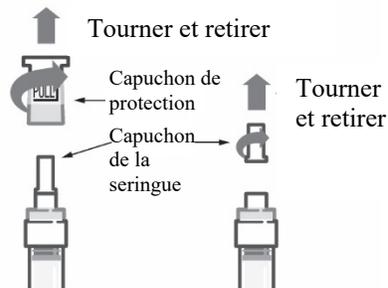


Figure 3

- (b) Choisir l'aiguille appropriée.

Pour administration dans le muscle deltoïde :

- 1 aiguille hypodermique de calibre 23 de 1 po (25 mm) et son dispositif de sécurité, pour patient non obèse
- 1 aiguille hypodermique de calibre 22 de 1,5 po (38 mm) et son dispositif de sécurité, pour patient obèse

Pour administration dans le muscle fessier :

- 1 aiguille hypodermique de calibre 22 de 1,5 po (38 mm) et son dispositif de sécurité, pour patient non obèse.
- 1 aiguille hypodermique de calibre 21 de 2 po (51 mm) et son dispositif de sécurité, pour patient obèse.

- (c) Saisir le capuchon de l'aiguille pour appuyer fermement l'aiguille sur le dispositif de sécurité en la poussant et en la vissant **COMPLÈTEMENT** dans le sens horaire (voir Figure 4).

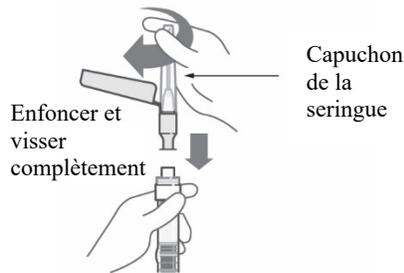


Figure 4

- (d) Enlever le capuchon de l'aiguille en **TIRANT** vers le haut (voir Figure 5).

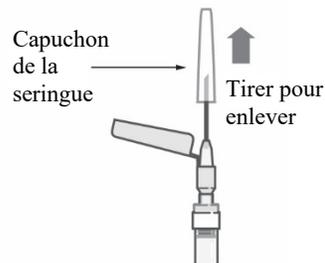
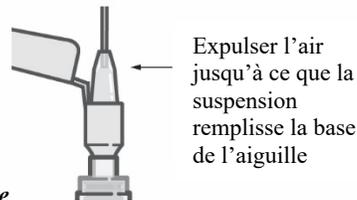


Figure 5

- (e) En tenant la seringue à la **VERTICALE**, aiguille vers le haut, **POUSSER LENTEMENT SUR LE PISTON AFIN D'EXPULSER L'AIR**. Expulser tout l'air jusqu'à ce que la suspension remplisse la base de l'aiguille. S'il n'est pas possible de pousser le piston pour expulser l'air, vérifier que le piston soit complètement vissé en place (voir Figure 6).



**S'il y a sensation de résistance ou de la difficulté à expulser l'air, vérifier que le piston est complètement vissé.*

Figure 6

- (f) Injecter lentement dans le muscle deltoïde ou fessier. Ne pas masser le site d'injection. Ne pas administrer par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Étape 4 : Procédure après l'injection

- (a) Pousser l'aiguille dans le dispositif de sécurité tel que décrit à l'étape 2 (d) de la rubrique. Reconstitution de la poudre lyophilisée en fiole; jeter tous les articles de la

trousse dans des contenants appropriés (voir Figure 7). La seringue à double compartiment préremplie ABILIFY MAINTENA est à usage unique.

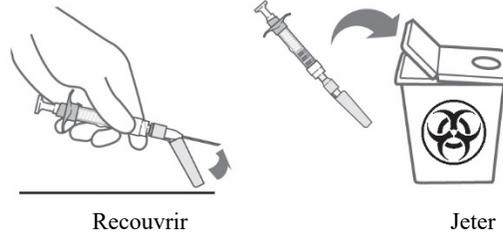


Figure 7

- (b) Changer le site d'injection du produit en alternance dans les muscles deltoïdes ou fessiers gauche et droit.

Trousse avec fiole

Étape 1 : Préparation en vue de la reconstitution de la poudre lyophilisée ABILIFY MAINTENA.

(a) Disposer les articles énumérés ci-dessous sur une surface plane et vérifier qu'il n'en manque aucun :

- 1 fiole d'ABILIFY MAINTENA (aripiprazole à libération prolongée pour suspension injectable)
- 1 fiole de solvant (2,0 mL d'eau stérile pour injection)
- 1 seringue Luer lock de 3 mL munie d'une aiguille hypodermique préfixée de calibre 21 de 1,5 po (38 mm) et son dispositif de sécurité
- 1 seringue de 3 mL à embout Luer lock pour usage unique
- 1 adaptateur de fiole
- 1 aiguille hypodermique de calibre 22 de 1,5 po (38 mm) et son dispositif de sécurité
- 1 aiguille hypodermique de calibre 21 de 2 po (51 mm) et son dispositif de sécurité
- 1 aiguille hypodermique de calibre 23 de 1 po (25 mm) et son dispositif de sécurité

(b) ABILIFY MAINTENA doit être mis en suspension dans l'eau stérile pour injection qui est fournie dans la boîte.

(c) Les fioles d'eau stérile pour injection et de poudre lyophilisée ABILIFY MAINTENA sont à usage unique.

(d) Observer les règles d'asepsie durant le processus de reconstitution et reconstituer à la température ambiante.

(e) Sélectionner le volume d'eau stérile pour injection nécessaire à la reconstitution.

Fiole de 400 mg		Fiole de 300 mg	
Dose	Eau stérile pour injection	Dose	Eau stérile pour injection
400 mg	1,9 mL	300 mg	1,5 mL

Remarque importante : La fiole contient plus d'eau stérile pour injection que la quantité nécessaire à la reconstitution d'ABILIFY MAINTENA (aripiprazole à libération prolongée pour suspension injectable).

Étape 2 : Reconstitution de la poudre lyophilisée

- (a) Retirer les capuchons de la fiole d'eau stérile pour injection et de la fiole de poudre lyophilisée ABILIFY MAINTENA et essuyer le dessus des fioles avec un tampon stérile d'alcool.
- (b) Avec la seringue de 3 mL munie d'une aiguille hypodermique préfixée et de son dispositif de sécurité, aspirer le volume préétabli dans la fiole d'eau stérile pour injection (voir Figure 8). Il restera une petite quantité d'eau stérile pour injection dans la fiole après le prélèvement.



Figure 8

- (c) Injecter lentement l'eau stérile pour injection dans la fiole de poudre lyophilisée ABILIFY MAINTENA (voir Figure 9).



Figure 9

- (d) Tirer doucement sur le piston de la seringue afin d'aspirer un peu d'air pour égaliser la pression dans la fiole. Par la suite, retirer l'aiguille de la fiole. Pousser d'une seule main l'aiguille dans le dispositif de sécurité (voir Figure 10). Pour ce faire, appuyer délicatement le dispositif de sécurité sur une surface plane jusqu'à ce que l'aiguille entre à l'intérieur. Examiner le dispositif pour vérifier que l'aiguille entière s'y trouve et jeter le tout.

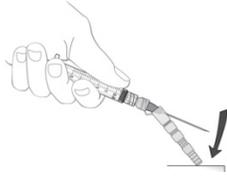


Figure 10

- (e) Agiter vigoureusement la fiole durant 30 secondes jusqu'à ce que la suspension ait une apparence uniforme (voir Figure 11).



Figure 11

- (f) Inspecter visuellement la suspension reconstituée afin de détecter la présence de particules ou tout changement de couleur avant l'administration. La suspension reconstituée d'ABILIFY MAINTENA doit être uniforme, homogène, opaque et laiteuse.
- (g) Si l'injection n'est pas faite immédiatement après la reconstitution, conserver la fiole en dessous de 25 °C pour un maximum de 4 heures et agiter vigoureusement la fiole durant au moins 60 secondes pour remettre le médicament en suspension juste avant l'injection.
- (h) Ne pas conserver la suspension reconstituée dans la seringue.

Étape 3 : Préparation en vue de l'injection

- (a) Observer les règles d'asepsie durant l'injection de la suspension reconstituée d'ABILIFY MAINTENA.
- (b) Ouvrir l'emballage de l'adaptateur de fiole en enlevant la pellicule protectrice (voir Figure 12). Ne pas retirer l'adaptateur de son emballage.



Figure 12

- (c) Tenir l'emballage de l'adaptateur de fiole pour visser la seringue Luer lock sur l'adaptateur de fiole (voir Figure 13).



Figure 13

- (d) Sortir l'adaptateur de fiole de son emballage au moyen de la seringue Luer lock et jeter l'emballage (voir Figure 14). Ne jamais toucher l'extrémité pointue de l'adaptateur.



Figure 14

- (e) Déterminer le volume d'injection recommandé.

Volume de suspension reconstituée ABILIFY MAINTENA à injecter

Fiole de 400 mg		Fiole de 300 mg	
Dose	Volume à injecter	Dose	Volume à injecter
400 mg	2 mL	---	---
300 mg	1,5 mL	300 mg	1,5 mL
200 mg	1 mL	200 mg	1 mL
160 mg	0,8 mL	160 mg	0,8 mL

- (f) Essuyer le dessus de la fiole de suspension reconstituée ABILIFY MAINTENA avec un tampon stérile d'alcool.
- (g) Poser la fiole de suspension reconstituée ABILIFY MAINTENA sur une surface plane et dure et la tenir en place. Pour fixer l'ensemble adaptateur-seringue à la fiole, saisir l'adaptateur par les côtés et enfoncer la pointe de l'adaptateur fermement dans le bouchon de caoutchouc, jusqu'à ce qu'un clic indique que le raccord est bien en place (voir Figure 15).



Figure 15

(h) Avec la seringue Luer lock, aspirer lentement le volume de suspension recommandé de la fiole (voir Figure 16). Il restera une petite quantité de suspension dans la fiole.



Figure 16

Étape 4 : Procédures pour l'injection

- (a) Séparer la seringue Luer lock contenant le volume de suspension recommandé d'ABILIFY MAINTENA de la fiole.
- (b) Choisir l'aiguille hypodermique appropriée et la fixer à la seringue Luer lock contenant la dose de suspension à injecter. Saisir le capuchon de l'aiguille pour appuyer fermement l'aiguille sur le dispositif de sécurité en la poussant et en la vissant complètement dans le sens horaire, puis enlever le capuchon de l'aiguille en tirant vers le haut (voir Figure 17).

Pour administration dans le muscle deltoïde :

- 1 aiguille hypodermique de calibre 23 de 1 po (25 mm) et son dispositif de sécurité, pour patient non obèse
- 1 aiguille hypodermique de calibre 22 de 1,5 po (38 mm) et son dispositif de sécurité, pour patient obèse

Pour administration dans le muscle fessier :

- 1 aiguille hypodermique de calibre 22 de 1,5 po (38 mm) et son dispositif de sécurité, pour patient non obèse.
- 1 aiguille hypodermique de calibre 21 de 2 po (51 mm) et son dispositif de sécurité, pour patient obèse.



Figure 17

- (c) Injecter lentement le volume recommandé par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde ou fessier. Ne pas masser le site d'injection. Ne pas administrer par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Étape 5 : Procédures après l'injection

- (a) Pousser l'aiguille dans le dispositif de sécurité de la manière décrite à l'étape 2 (d). Après l'injection, jeter les fioles, l'adaptateur, les aiguilles et la seringue dans des contenants appropriés. **Les fioles d'eau stérile pour injection et de poudre lyophilisée ABILIFY MAINTENA sont à usage unique.**
- (b) Changer le site d'injection du produit en alternance dans les muscles deltoïdes ou fessiers gauche et droit. Si le traitement est entrepris au moyen de deux injections, faire ces dernières dans deux muscles différents (muscles deltoïdes droit et gauche ou muscles fessiers droit et gauche). **NE PAS** administrer les deux injections dans le même muscle deltoïde ou le même muscle fessier.

4.6 Dose oubliée

Tableau 2. Mesures à prendre en cas d'oubli d'une dose

Oubli d'une dose	
Chronologie de la dose oubliée	Mesure à prendre
Si la 2^e ou la 3^e dose a été oubliée et que la dernière injection remonte à :	
> 4 et < 5 semaines	Injecter une dose dès que possible, puis administrer les prochaines doses suivant le calendrier d'injection mensuel.
> 5 semaines	Administrer une injection de 400 mg d'ABILIFY MAINTENA et de 10 à 20 mg d'aripiprazole par voie orale pendant 14 jours consécutifs. La prochaine injection mensuelle de 400 mg doit être espacée de la précédente d'au moins 26 jours. OU Administrer deux injections distinctes de 400 mg d'ABILIFY MAINTENA en choisissant un site différent pour chacune, et une dose de 20 mg d'aripiprazole par voie orale. La prochaine injection mensuelle de 400 mg doit être espacée des précédentes d'au moins 26 jours.

Si la 4^e dose ou une dose suivante est oubliée et que la dernière injection remonte à :	
> 4 et < 6 semaines	Injecter une dose dès que possible, puis administrer les prochaines doses suivant le calendrier d'injection mensuel.
> 6 semaines	Administrer une injection de 400 mg d'ABILIFY MAINTENA et de 10 à 20 mg d'aripiprazole par voie orale pendant 14 jours consécutifs. La prochaine injection mensuelle de 400 mg doit être espacée de la précédente d'au moins 26 jours. OU Administrer deux injections distinctes de 400 mg d'ABILIFY MAINTENA en choisissant un endroit différent pour chacune et une dose de 20 mg d'aripiprazole par voie orale. La prochaine injection mensuelle de 400 mg doit être espacée des précédentes d'au moins 26 jours.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté durant les études menées avant la commercialisation d'ABILIFY MAINTENA. Comme ABILIFY MAINTENA doit être administré par un professionnel de la santé, le risque de surdosage est faible.

Bien que le risque de surdosage soit moins grand quand le médicament est administré par voie parentérale plutôt que par voie orale, les renseignements de base sur le surdosage d'aripiprazole à prise orale sont exposés ci-dessous.

Symptômes

Après la commercialisation de l'aripiprazole à prise orale, 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 (1680 mg) étaient les vomissements, la fatigue et les étourdissements. Les autres signes et symptômes susceptibles d'avoir une importance médicale qui ont été observés durant le surdosage comprenaient la hausse de la tension artérielle, la léthargie, la somnolence, la tachycardie, les nausées, les vomissements et la diarrhée. Chez les patients qui ont été évalués en milieu hospitalier, aucune observation n'indiquait de changements néfastes cliniquement importants dans les signes vitaux, les résultats des épreuves de laboratoire et les électrocardiogrammes.

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 conscience transitoire et dépression du SNC. Les signes et symptômes susceptibles d'être graves sur le plan médical qui ont été signalés dans les cas de surdosage accidentel par l'aripiprazole seul (dose pouvant atteindre

195 mg) survenus chez des enfants comprenaient la somnolence, la perte de conscience transitoire et les symptômes extrapyramidaux.

Les effets indésirables courants (signalés dans au moins 5 % de tous les cas de surdosage) qui ont été notés chez les patients ayant subi un surdosage par l'aripiprazole à prise orale (seul ou en concomitance avec d'autres substances) comprenaient les vomissements, la somnolence et les tremblements. Les autres signes et symptômes cliniquement importants observés chez au moins un patient ayant subi un surdosage d'aripiprazole (seul ou en concomitance avec d'autres substances) comprennent l'acidose, l'agressivité, l'augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, la fibrillation auriculaire, la bradycardie, le coma, l'état confusionnel, les convulsions, l'augmentation du taux de créatine phosphokinase, la diminution de l'état de conscience, l'hypertension, l'hypokaliémie, l'hypotension, la léthargie, la perte de conscience, l'allongement du complexe QRS, l'allongement de l'intervalle QT, la pneumonie par aspiration, l'arrêt respiratoire, l'état épileptique et la tachycardie.

Prise en charge

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.

L'administration de 50 g de charbon activé une heure après la prise d'aripiprazole par voie orale entraîne des baisses d'environ 41 % de la C_{max} et 51 % et de l'ASC d'aripiprazole; le charbon pourrait donc être un moyen efficace de traiter les cas de surdosage.

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 traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux
------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------

Injection intramusculaire	Fiole de 300 mg Fiole de 400 mg Seringue à double compartiment de 300 mg Seringue à double compartiment de 400 mg	carmellose sodique mannitol dihydrogénophosphate de sodium monohydraté hydroxyde de sodium
---------------------------	--	---

Seringue à double compartiment :

ABILIFY MAINTENA est offert en deux teneurs, 300 mg et 400 mg, sous forme de seringue à double compartiment préremplie et à usage unique. Le compartiment avant de la seringue préremplie renferme la poudre lyophilisée d'aripiprazole monohydrate et le compartiment arrière renferme de l'eau stérile pour injection. Chaque boîte d'ABILIFY MAINTENA contient une seringue à double compartiment préremplie à usage unique renfermant la poudre et le diluant ainsi qu'une aiguille hypodermique de calibre 22 de 1,5 po (38 mm), une aiguille hypodermique de calibre 21 de 2 po (51 mm), une aiguille hypodermique de calibre 23 de 1 po (25 mm) ainsi que leur dispositif de sécurité respectif.

ABILIFY MAINTENA contient les excipients suivants : carmellose sodique, mannitol, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté et hydroxyde de sodium.

Trousse avec fiole :

ABILIFY MAINTENA est offert en deux teneurs, 300 mg et 400 mg, sous forme de poudre lyophilisée à reconstituer. Chaque boîte contient une fiole de poudre, une fiole de solvant (eau stérile pour injection), une seringue stérile de 3 mL munie d'une aiguille de calibre 21 en vue de la reconstitution, une seringue stérile sans aiguille, une aiguille hypodermique de calibre 22 de 1,5 po (38 mm), une aiguille hypodermique de calibre 21 de 2 po (51 mm), une aiguille hypodermique de calibre 23 de 1 po (25 mm) et leur dispositif de sécurité respectif ainsi qu'un adaptateur de fiole.

ABILIFY MAINTENA contient les excipients suivants : carmellose sodique, mannitol, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté et hydroxyde de sodium.

ABILIFY MAINTENA est offert en fiole de verre de type I munie d'un bouchon de caoutchouc doublé de Teflon et scellé avec un bouchon amovible en aluminium.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

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 ABILIFY MAINTENA 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).

Carcinogénèse et mutagénèse

Pour obtenir des données sur les recherches menées chez l'animal, voir la Partie II : TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

Appareil cardiovasculaire

Hypotension orthostatique

L'aripiprazole peut être associé à une hypotension orthostatique, qui pourrait être attribuable à son effet antagoniste sur les récepteurs α 1-adrénrgiques. L'aripiprazole peut provoquer une hypotension orthostatique, de la tachycardie, des étourdissements et, parfois, une syncope, en particulier dans la période initiale du traitement.

Au cours d'un essai clinique contrôlé portant sur le traitement de la schizophrénie en phase aiguë, on a rapporté un cas de présyncope chez 1/167 (0,6 %) des patients traités par ABILIFY MAINTENA, et un cas de syncope et d'hypotension orthostatique chacun chez 1/172 (0,6 %) des patients recevant le placebo. On n'a pas observé de fluctuations orthostatiques importantes de la tension artérielle dans les groupes recevant ABILIFY MAINTENA ou le placebo (définies comme des diminutions de ≥ 20 mmHg de la tension artérielle systolique accompagnées d'augmentations de la fréquence cardiaque de ≥ 25 bpm lorsque les valeurs mesurées en position debout sont comparées aux valeurs mesurées en position couchée).

Au cours de la phase à double insu d'études contrôlées portant sur le traitement d'entretien de la schizophrénie par ABILIFY MAINTENA, des événements liés à l'orthostatisme ont été rapportés chez 2/534 (0,4 %) des patients. Un orthostatisme est survenu chez 4/576 (0,7 %) des patients traités par ABILIFY MAINTENA durant la phase de stabilisation, incluant tension orthostatique anormale (1/576; 0,2 %), étourdissements orthostatiques (1/576; 0,2 %), présyncope (1/576; 0,2 %) et hypotension orthostatique (1/576; 0,2 %). Durant la phase de stabilisation, l'incidence des changements orthostatiques importants de la tension artérielle était de 0,2 % (1/575).

Pendant la phase de stabilisation de l'essai sur le traitement d'entretien chez des adultes atteints d'un trouble bipolaire de type 1, la syncope a été le seul événement indésirable lié à l'orthostatisme à avoir été signalé chez 0,2 % des patients traités par ABILIFY MAINTENA. L'incidence d'hypotension orthostatique potentiellement importante sur le plan clinique au cours de la phase de stabilisation chez les patients atteints d'un trouble bipolaire de type 1 traités par ABILIFY MAINTENA a été de 0,2 % (1/421), et pendant la phase avec contrôle par placebo et double insu, aucune différence n'a été observée dans l'un ou l'autre des groupes de traitement.

L'incidence d'événements associés à l'hypotension orthostatique au cours d'essais à court terme contrôlés par placebo chez des patients adultes recevant l'aripiprazole par voie orale (n = 2 643) se décrit comme suit (incidence pour l'aripiprazole, incidence pour le placebo) : hypotension orthostatique (1,0 %; 0,3 %), étourdissements orthostatiques (0,5 %; 0,3 %) et syncope (0,5 %; 0,3 %).

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 ABILIFY MAINTENA, l'incidence d'allongement de l'intervalle QT était comparable à celle notée dans le groupe placebo. Selon les données recueillies après la commercialisation, un allongement de l'intervalle QT a été signalé très rarement chez les patients traités par l'aripiprazole. Comme c'est le cas avec d'autres antipsychotiques, l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des affections comme le syndrome du QT long congénital ou le syndrome du QT long acquis (p. ex. attribuable à la prise concomitante d'un médicament qui allonge l'intervalle QT), des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT ou d'autres affections cliniques prédisposant aux arythmies (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie ou hypocalcémie).

Endocrinien et métabolisme

Hyperglycémie et diabète de type 2

Une acidocétose diabétique s'est manifestée chez des patients, traités avec des antipsychotiques ne présentant pas d'antécédents connus d'hyperglycémie. Comme dans le cas de certains autres antipsychotiques, la prise d'aripiprazole par voie orale a été rarement associée à des cas d'exacerbation d'un diabète préétabli et d'hyperglycémie et très rarement associée à des cas (certains mortels) d'acidocétose diabétique et de coma diabétique. Pendant les essais cliniques sur ABILIFY MAINTENA pour le traitement de la schizophrénie, on a rapporté quelques cas d'hyperglycémie et de diabète, dont l'incidence respective a été de 0,6 % et 1,1 % au cours des essais portant sur le traitement d'entretien, et de 0 % et 0,6 % durant les essais portant sur le traitement de la schizophrénie en phase aiguë. Pendant l'essai clinique sur le trouble bipolaire de type 1, les incidences de l'hyperglycémie et du diabète ont été de 0,8 % et de 0 %, respectivement.

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'événements indésirables liés à l'hyperglycémie n'a pas encore été complètement élucidé. Toutefois, des études épidémiologiques n'incluant pas l'aripiprazole à prise orale semblent indiquer un risque accru d'événements 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 de ces études, on ignore si ce risque accru est associé à l'aripiprazole. On ne dispose d'aucune estimation précise du risque d'événements indésirables liés à l'hyperglycémie durant l'emploi des antipsychotiques atypiques.

On doit mesurer la glycémie et le poids corporel des patients avant le début 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 régulièrement 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 détecter toute détérioration de l'équilibre glycémique.

Gain de poids

Les antipsychotiques ont été associés à des modifications d'ordre métabolique, dont le gain de poids. Une surveillance clinique du poids est recommandée (voir EFFETS INDÉSIRABLES, ESSAIS CLINIQUES, Poids).

Génito-urinaire

Priapisme

Bien qu'aucun cas de priapisme ne soit survenu au cours des essais cliniques portant sur ABILIFY MAINTENA, de rares cas de priapisme ont été associés à la prise d'antipsychotiques incluant l'aripiprazole à prise orale. Cet effet indésirable, qui est également associé à d'autres psychotropes, ne semblait pas être lié à la dose et n'était pas corrélé à la durée du traitement.

Hématologique

Dans les études cliniques et/ou expériences 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.

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 ABILIFY MAINTENA 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 ABILIFY MAINTENA chez les patients présentant une neutropénie grave (nombre absolu de neutrophiles $< 1 \times 10^9/L$) et surveiller le nombre de globules blancs jusqu'à leur remontée (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives).

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 à prise orale, dans des rapports de cas et/ou des études d'observation. Au moment de prescrire ABILIFY MAINTENA, le clinicien doit déterminer tous les facteurs de risque potentiels de TEV et prendre des mesures préventives.

Peau

Formes graves de manifestations cutanées indésirables

Des formes graves de manifestations cutanées indésirables qui risquent de menacer le pronostic vital, notamment le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique

toxique, les éruptions cutanées d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux (DRESS) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), ont été signalées chez des patients traités par des antipsychotiques atypiques (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables associés au médicament après sa commercialisation). Elles s'expriment souvent par une combinaison des symptômes suivants : éruption cutanée étendue ou dermatite exfoliative, fièvre, lymphadénopathie et éosinophilie possible. Il faut mettre un terme au traitement par ABILIFY MAINTENA en présence de formes graves de manifestations cutanées indésirables.

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 à prise orale.

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 (CPK), myoglobulinurie (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 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 primaire du système nerveux central.

La prise en charge du SMN doit comprendre : 1) arrêt immédiat de tous les antipsychotiques, dont ABILIFY MAINTENA et de tout autre médicament non essentiel; 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

Les antipsychotiques, y compris l'aripiprazole, sont susceptibles de provoquer des effets tels que de la somnolence, de l'hypotension orthostatique et de l'instabilité motrice et sensorielle, qui peuvent être à l'origine de chutes, et par conséquent, de fractures ou d'autres types de blessures. Dans le cas des patients chez lesquels de tels effets pourraient être exacerbés par une maladie, un état pathologique ou un autre traitement médicamenteux, il faut procéder à une évaluation complète du risque de chute lors de l'instauration du traitement antipsychotique, puis régulièrement par la suite, si ce traitement est 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 âgées, 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 augmentent 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, ABILIFY MAINTENA 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 qui (1) répond aux agents antipsychotiques et (2) dans les cas où des traitements de rechange aussi efficaces, mais potentiellement moins néfastes ne puissent être offerts ou ne conviennent pas. Chez les patients qui ont besoin d'un traitement de longue durée, il faut administrer la dose la plus faible durant la plus courte période de temps permettant d'obtenir une réponse clinique satisfaisante. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée périodiquement.

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

Symptômes extrapyramidaux

Voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques, Symptômes extrapyramidaux.

Crise d'épilepsie / Convulsions

Comme avec d'autres antipsychotiques, il faut être prudent lorsqu'on administre ABILIFY MAINTENA à des patients ayant des antécédents de convulsions 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, ABILIFY MAINTENA peut altérer le jugement, la pensée ou les habiletés motrices. Il faut recommander aux patients d'éviter les activités exigeant de la vigilance (p. ex., faire fonctionner une machine, conduire une voiture) jusqu'à ce qu'ils aient constaté que la prise d'ABILIFY MAINTENA n'altère pas leurs facultés.

Psychiatriques

Suicide

La tentative de suicide étant un risque inhérent aux troubles psychotiques, le traitement médicamenteux des patients exposés à un risque suicidaire élevé exige un suivi étroit et une prise en charge clinique appropriée. Comme ABILIFY MAINTENA sera administré par un professionnel de la santé, le suicide par surdosage est jugé improbable (voir SURDOSAGE).

Jeu pathologique et autres troubles du contrôle des impulsions

Les données recueillies après la commercialisation font état de cas de jeu pathologique 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. En ce qui concerne le jeu pathologique, le risque pourrait être plus élevé chez les patients ayant des antécédents de trouble de jeu. Par conséquent, ceux-ci doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. D'autres envies pressantes, très rarement signalées, comprennent les envies sexuelles plus intenses, les achats compulsifs, l'hyperphagie boulimique ou l'alimentation compulsive et d'autres comportements impulsifs et compulsifs. Étant donné que les patients pourraient ne pas reconnaître ces comportements comme étant anormaux, il est important que les prescripteurs posent à leurs patients ou à leurs aidants des questions précises sur le développement d'envies nouvelles ou plus intenses pour le jeu pathologique, les activités sexuelles, les achats compulsifs, l'hyperphagie boulimique ou l'alimentation compulsive, ou d'autres envies pressantes, durant le traitement par l'aripiprazole. Il est à noter que les symptômes liés au contrôle des impulsions peuvent être associés à la maladie sous-jacente; néanmoins, dans certains cas, mais pas dans tous les cas, on a rapporté que les envies ont cessé une fois que la dose a été réduite ou que la prise du médicament a été interrompue. Bien que les troubles du contrôle des impulsions aient été signalés très rarement, ceux-ci peuvent causer du tort au patient et à d'autres lorsqu'ils ne sont pas décelés. Une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés lorsque de telles envies pressantes se développent chez un patient durant la prise de l'aripiprazole.

7.1 Populations particulières

7.1.1 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 NON CLINIQUE).

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.

ABILIFY MAINTENA ne devrait être administré à des femmes enceintes que si les avantages attendus 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.

7.1.2 Allaitement

L'aripiprazole est excrété dans le lait maternel. On doit choisir entre l'allaitement et le traitement par ABILIFY MAINTENA, en pesant les bienfaits de l'allaitement pour l'enfant et ceux du traitement pour la mère.

7.1.3 Enfants

Enfants (<18 ans) : L'innocuité et l'efficacité clinique d'ABILIFY MAINTENA n'ont pas été évaluées chez les patients de moins de 18 ans. Ce médicament n'est donc pas recommandé chez ces derniers.

7.1.4 Personnes âgées

L'innocuité et l'efficacité d'ABILIFY MAINTENA n'ont pas été établies chez les patients de 65 ans et plus. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre ce médicament à des personnes âgées.

Dans le cadre d'études officielles sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole administré par voie orale à une dose unique de 15 mg, la clairance de l'aripiprazole était, chez les sujets âgés (> 65 ans), plus faible de 20 % que chez les sujets adultes plus jeunes (entre 18 et 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.

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.

Utilisation chez les patients âgés atteints de démence

Mortalité globale

Le taux de mortalité a été plus élevé chez les patients âgés atteints de démence traités par des antipsychotiques atypiques à prise orale que chez ceux qui recevaient un placebo selon une méta-analyse de treize essais contrôlés par placebo portant sur divers antipsychotiques atypiques. Dans le cadre de trois études contrôlées par placebo durant lesquelles des patients âgés (n = 938; âge moyen : 82,4 ans; valeurs extrêmes : 56 et 99 ans) atteints de la maladie d'Alzheimer ont reçu de l'aripiprazole, le taux de mortalité dans le groupe aripiprazole a été de 3,5 % comparativement à 1,7 % dans le groupe placebo durant la phase à double insu ou dans les 30 jours suivant la fin de celle-ci. Les causes de mortalité étaient variées, mais elles étaient dans la plupart des cas soit de nature cardiovasculaire (p. ex., insuffisance cardiaque, mort subite), soit de nature infectieuse (p. ex., pneumonie). ABILIFY MAINTENA n'est pas indiqué chez les patients atteints de démence (voir l'ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »).

Événements indésirables cérébrovasculaires, y compris l'AVC, chez les patients âgés atteints de démence

Lors d'études cliniques contrôlées par placebo portant sur l'administration d'aripiprazole par voie orale (deux études avec dose flexible et une étude avec dose fixe) à des patients âgés atteints de démence, on a noté une augmentation de l'incidence des événements indésirables cérébrovasculaires (p. ex., AVC, accident ischémique transitoire), y compris des cas mortels, chez les patients traités par l'aripiprazole. Dans l'étude à dose fixe, une relation dose-réponse statistiquement significative pour les événements indésirables cérébrovasculaires a été notée chez les patients traités par l'aripiprazole. L'aripiprazole n'est pas indiqué chez les patients atteints de démence (voir l'ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »).

Événements indésirables survenus fréquemment en cours de traitement chez les patients âgés atteints de démence

Dans les études contrôlées par placebo menées auprès de patients âgés atteints de démence (595 patients traités par l'aripiprazole oral et 343 patients sous placebo), les événements indésirables suivants, survenus en cours de traitement, ont été signalés à une incidence de ≥ 3 % et au moins deux fois plus souvent avec l'aripiprazole qu'avec le placebo : léthargie [placebo : 2 %, aripiprazole : 5 %], somnolence (y compris la sédation) [placebo : 3 %, aripiprazole : 8 %], incontinence (principalement incontinence urinaire) [placebo : 1 %, aripiprazole : 5 %], salivation excessive (placebo : 0 %, aripiprazole : 4 %) et sensation ébrieuse (placebo : 1 %, aripiprazole : 4 %).

Dysphagie

La dysmotilité œsophagienne et l'aspiration ont été associées à la prise d'antipsychotiques, dont l'aripiprazole par voie orale. 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. La manifestation de problèmes de déglutition et de somnolence excessive peut accroître le risque de lésions ou d'aspiration accidentelle chez les patients (voir l'ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité d'ABILIFY MAINTENA administré une fois par mois a été évaluée chez 2649 patients adultes qui ont participé à des études cliniques sur la schizophrénie. Parmi les 2649 patients adultes atteints de schizophrénie qui ont été exposés à ABILIFY MAINTENA, 2567 ont reçu ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg; 1316 des 2649 patients exposés à ABILIFY MAINTENA à ces doses avaient reçu au moins 9 injections (donc un traitement d'au moins 9 mois), 941 patients avaient reçu au moins 13 injections (traitement d'au moins 12 mois) et 632 patients avaient reçu au moins 26 injections (traitement d'au moins 24 mois).

L'innocuité d'ABILIFY MAINTENA a été évaluée chez 804 patients adultes au cours des essais cliniques sur le trouble bipolaire de type 1, ce qui représente environ 530 années-patients d'exposition à ABILIFY MAINTENA. Au total, 419 patients ont reçu au moins 7 injections consécutives d'ABILIFY MAINTENA (traitement d'au moins 6 mois) et 287 patients ont reçu au moins 13 injections consécutives d'ABILIFY MAINTENA (traitement d'au moins 12 mois).

8.2 Effets indésirables identifiés lors 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 renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Événements indésirables associés à l'arrêt du traitement

Lors des essais sur la schizophrénie, les effets indésirables qui ont entraîné l'abandon du traitement étaient généralement similaires chez les groupes recevant l'aripiprazole et le placebo au cours des études portant sur le traitement d'entretien et de la phase aiguë. Pendant la période de traitement à double insu des essais portant sur le traitement d'entretien (essais contrôlés), des événements indésirables survenus en cours de traitement et ayant entraîné l'abandon du médicament à l'étude ont été signalés chez 40/534 (7,5 %) des sujets qui recevaient ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg, 19/266 (7,1 %) des sujets qui recevaient des comprimés d'aripiprazole à 10-30 mg à prise orale, 24/131 (18,3 %) des sujets qui recevaient l'aripiprazole IM dépôt à 50 mg/25 mg et 18/134 (13,4 %) des sujets qui recevaient un placebo. Lors de l'essai portant sur le traitement de la schizophrénie en phase aiguë, on a dans l'ensemble observé peu de différence entre les groupes recevant ABILIFY MAINTENA et le placebo pour ce qui est de la fréquence d'abandons motivés par les effets indésirables (respectivement 4 et 8 %).

Pendant la phase à double insu contrôlée par placebo de l'essai sur le trouble bipolaire de type 1, le nombre de sujets qui ont abandonné l'essai en raison d'un événement indésirable survenu en cours de traitement a été moins élevé dans le groupe ABILIFY MAINTENA (23/132; 17,4 %) que dans le groupe placebo (34/133; 25,6 %). Les événements indésirables survenus en cours de traitement suivants ont mené à l'abandon du traitement à l'étude chez plus de 1 sujet de l'un ou l'autre des groupes de traitement (ABILIFY MAINTENA vs placebo) : manie (2,3 % vs 8,3 %), trouble bipolaire de type 1 (1,5 % vs 6,0 %), trouble bipolaire (3,8 % vs 3,0 %), dépression (3,0 % vs 2,3 %), acathésie (1,5 % vs 0,0 %), trouble affectif (0,0 % vs 1,5 %) et dépression majeure (0,0 % vs 1,5 %).

Événements indésirables signalés fréquemment

Le profil d'événements indésirables a été similaire dans l'ensemble des essais sur ABILIFY MAINTENA contrôlés par placebo, que l'indication ait été la schizophrénie ou le trouble bipolaire de type 1.

Lors des essais sur la schizophrénie, les événements indésirables observés le plus souvent, chez $\geq 5\%$ des patients dans les deux études cliniques pivots à double insu portant sur le traitement d'entretien par ABILIFY MAINTENA, étaient l'insomnie, le gain de poids, l'acathésie, les céphalées, l'anxiété, la perte de poids, la rhinopharyngite et la douleur au site d'injection. Dans l'ensemble, ces événements indésirables étaient légers ou modérés, et comparables à ceux qui ont été constatés chez les patients du groupe placebo. Les événements indésirables survenus à une fréquence d'au moins 2 % pendant les études cliniques portant sur le traitement d'entretien par ABILIFY MAINTENA sont présentés au Tableau 4.

Les événements indésirables observés le plus souvent durant l'emploi de l'aripiprazole (survenus chez $\geq 5\%$ des sujets recevant ABILIFY MAINTENA et au moins 2 fois plus fréquents que dans le groupe placebo) lors de l'essai portant sur la schizophrénie en phase aiguë ont été le gain de poids, l'acathésie, la sédation et la douleur au site d'injection. Les événements indésirables survenus à une fréquence d'au moins 2 % pendant les essais portant sur la schizophrénie en phase aiguë sont présentés au Tableau 5.

Pendant la phase à double insu contrôlée par placebo de l'essai sur ABILIFY MAINTENA pour le traitement du trouble bipolaire de type 1, aucun événement indésirable n'a été signalé chez $\geq 5\%$ des patients ET au moins 2 fois plus fréquent que dans le groupe placebo. D'après l'essai contrôlé par placebo sur ABILIFY MAINTENA chez les patients atteints d'un trouble bipolaire de type 1, les événements indésirables observés le plus souvent chez $\geq 5\%$ des patients recevant ABILIFY MAINTENA et à une fréquence supérieure à celle observée dans le groupe placebo ont été le gain de poids, l'acathésie, l'anxiété, l'agitation et la somnolence. Les événements indésirables survenus à une fréquence d'au moins 2 % pendant l'essai sur le trouble bipolaire de type 1 sont présentés au Tableau 6.

Tableau 4. Événements indésirables survenus chez au moins 2 % des sujets atteints de schizophrénie lors des essais cliniques contrôlés par placebo ou agent actif portant sur le traitement d'entretien

Appareil – Organe – Classe Terme recommandé par MedDRA	ABILIFY MAINTENA 400 mg/300 mg (N = 534)	Aripiprazole, 10-30 mg, voie orale (N = 266)	Aripiprazole IM dépôt 50 mg/25 mg (N = 131)	Placebo (N = 134)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Tout événement indésirable survenu en cours de traitement	389 (72,8)	213 (80,1)	106 (80,9)	83 (61,9)
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	15 (2,8)	9 (3,4)	6 (4,6)	3 (2,2)
Nausées	10 (1,9)	4 (1,5)	3 (2,3)	2 (1,5)
Maux de dents	14 (2,6)	13 (4,9)	3 (2,3)	3 (2,2)
Vomissements	12 (2,2)	4 (1,5)	1 (0,8)	3 (2,2)
Troubles généraux et réactions au site d'administration				
Fatigue	11 (2,1)	9 (3,4)	2 (1,5)	1 (0,7)
Douleur au site d'injection	28 (5,2)	6 (2,3)	1 (0,8)	5 (3,7)
Infections et infestations				
Bronchite	7 (1,3)	5 (1,9)	5 (3,8)	2 (1,5)

Appareil – Organe – Classe Terme recommandé par MedDRA	ABILIFY MAINTENA 400 mg/300 mg (N = 534)	Aripiprazole, 10-30 mg, voie orale (N = 266)	Aripiprazole IM dépôt 50 mg/25 mg (N = 131)	Placebo (N = 134)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grippe	16 (3,0)	11 (4,1)	7 (5,3)	2 (1,5)
Rhinopharyngite	31 (5,8)	25 (9,4)	9 (6,9)	7 (5,2)
Infection des voies respiratoires supérieures	25 (4,7)	11 (4,1)	5 (3,8)	3 (2,2)
Évaluations				
Hausse du taux de créatine kinase	10 (1,9)	6 (2,3)	5 (3,8)	2 (1,5)
Augmentation de la tension artérielle	6 (1,1)	1 (0,4)	0 (0,0)	3 (2,2)
Perte de poids	35 (6,6)	16 (6,0)	12 (9,2)	4 (3,0)
Gain de poids	50 (9,4)	35 (13,2)	7 (5,3)	13 (9,7)
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Baisse de l'appétit	6 (1,1)	1 (0,4)	3 (2,3)	0 (0,0)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Arthralgie	15 (2,8)	4 (1,5)	0 (0,0)	1 (0,7)
Dorsalgie	16 (3,0)	14 (5,3)	15 (11,5)	3 (2,2)
Douleur aux extrémités	11 (2,1)	7 (2,6)	2 (1,5)	6 (4,5)
Troubles du système nerveux				
Acathésie	43 (8,1)	18 (6,8)	11 (8,4)	8 (6,0)
Étourdissements	14 (2,6)	6 (2,3)	2 (1,5)	4 (3,0)
Céphalées	42 (7,9)	30 (11,3)	7 (5,3)	7 (5,2)
Sédation	13 (2,4)	3 (1,1)	1 (0,8)	1 (0,7)
Somnolence	14 (2,6)	12 (4,5)	2 (1,5)	1 (0,7)
Tremblements	24 (4,5)	9 (3,4)	6 (4,6)	2 (1,5)
Troubles psychiatriques				
Agitation	9 (1,7)	2 (0,8)	0 (0,0)	3 (2,2)
Anxiété	35 (6,6)	13 (4,9)	10 (7,6)	10 (7,5)
Dépression	7 (1,3)	3 (1,1)	0 (0,0)	3 (2,2)
Insomnie	58 (10,9)	37 (13,9)	18 (13,7)	12 (9,0)
Trouble psychotique	16 (3,0)	8 (3,0)	8 (6,1)	9 (6,7)
Agitation	16 (3,0)	4 (1,5)	4 (3,1)	3 (2,2)
Schizophrénie	10 (1,9)	5 (1,9)	10 (7,6)	5 (3,7)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	14 (2,6)	7 (2,6)	5 (3,8)	4 (3,0)
Troubles vasculaires				
Hypertension	7 (1,3)	4 (1,5)	4 (3,1)	3 (2,2)

Tableau 5. Événements indésirables survenus chez au moins 2 % des sujets et à une fréquence plus élevée qu'avec le placebo au cours de l'essai clinique contrôlé par placebo portant sur la schizophrénie en phase aiguë

	Aripiprazole IM dépôt 400 mg/300 mg (N = 167)	Placebo (N = 172)
Appareil – Organe – Classe Terme recommandé par MedDRA	n (%)	n (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Malaise abdominal	4 (2,4)	2 (1,2)
Constipation	16 (9,6)	12 (7,0)
Diarrhée	5 (3,0)	4 (2,3)
Sécheresse buccale	6 (3,6)	4 (2,3)
Dentalgie	9 (5,4)	8 (4,7)
Vomissements	5 (3,0)	2 (1,2)
Troubles généraux et réactions au site d'administration		
Fatigue	4 (2,4)	3 (1,7)
Douleur au site d'injection	9 (5,4)	1 (0,6)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	6 (3,6)	3 (1,7)
Évaluations		
Perte de poids	6 (3,6)	4 (2,3)
Gain de poids	28 (16,8)	12 (7,0)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Arthralgie	6 (3,6)	2 (1,2)
Dorsalgie	7 (4,2)	4 (2,3)
Douleurs musculosquelettiques	5 (3,0)	2 (1,2)
Myalgie	6 (3,6)	1 (0,6)
Troubles du système nerveux		
Acathésie	19 (11,4)	6 (3,5)
Étourdissements	6 (3,6)	3 (1,7)
Sédation	9 (5,4)	2 (1,2)
Tremblements	5 (3,0)	1 (0,6)
Troubles psychiatriques		
Insomnie	8 (4,8)	8 (4,7)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	10 (6,0)	10 (5,8)
Congestion nasale	4 (2,4)	2 (1,2)

Tableau 6. Événements indésirables survenus chez au moins 2 % des sujets et à une fréquence plus élevée qu'avec le placebo au cours de l'essai clinique contrôlé par placebo portant sur le trouble bipolaire de type 1

	ABILIFY MAINTENA 400 mg/300 mg (N = 132)	Placebo (N = 133)
Appareil – Organe – Classe Terme recommandé par MedDRA	n (%)	n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		
Anémie	3 (2,3)	0 (0,0)
Troubles oculaires		
Vision trouble	3 (2,3)	0 (0,0)
Troubles gastro-intestinaux		
Constipation	4 (3,0)	4 (3,0)
Sécheresse buccale	4 (3,0)	3 (2,3)
Sialorrhée	3 (2,3)	3 (2,3)
Infections et infestations		
Bronchite	3 (2,3)	2 (1,5)
Grippe	3 (2,3)	2 (1,5)
Sinusite	5 (3,8)	1 (0,8)
Infection des voies urinaires	4 (3,0)	2 (1,5)
Blessure, empoisonnement et complications liés à une intervention		
Douleur interventionnelle	4 (3,0)	1 (0,8)
Évaluations		
Hausse du taux de créatine phosphokinase	3 (2,3)	1 (0,8)
Gain de poids	31 (23,5)	24 (18,0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Augmentation de l'appétit	4 (3,0)	1 (0,8)
Troubles du système nerveux		
Acathésie	28 (21,2)	17 (12,8)
Somnolence	6 (4,5)	1 (0,8)
Tremblements	3 (2,3)	2 (1,5)
Troubles psychiatriques		
Anxiété	9 (6,8)	6 (4,5)
Trouble bipolaire	5 (3,8)	5 (3,8)
Dépression	4 (3,0)	3 (2,3)
Insomnie	10 (7,6)	10 (7,5)
Baisse de la libido	3 (2,3)	2 (1,5)
Agitation	6 (4,5)	5 (3,8)

Événements indésirables au site d'injection

L'investigateur a évalué la douleur, la rougeur, l'enflure et l'induration au site d'injection alors que les sujets évaluaient la douleur sur une échelle visuelle analogique (EVA; où 0 mm = absence de douleur et 100 mm = douleur insoutenable). Les résultats des évaluations menées

par l'investigateur et les sujets ont été analysés afin d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité d'ABILIFY MAINTENA.

Les évaluations des sites d'injection ont été menées après toutes les injections faites durant les essais sur ABILIFY MAINTENA pour le traitement de la schizophrénie et du trouble bipolaire de type 1. Le profil des effets indésirables du médicament au site d'injection a été similaire dans l'ensemble des études sur la schizophrénie et le trouble bipolaire. Dans l'ensemble des essais de longue durée, la douleur au site d'injection évaluée par les patients au moyen de l'EVA a eu tendance à diminuer en fréquence et en intensité au fil du temps. De plus, dans l'ensemble, les effets rapportés ont été peu ou modérément intenses.

Durant la phase à double insu des études sur le traitement d'entretien de la schizophrénie, des événements indésirables survenus en cours de traitement reliés au site d'injection ont été signalés chez 37/534 (6,9 %) des sujets qui recevaient ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg, 7/266 (2,6 %) des sujets qui recevaient des comprimés d'aripiprazole à 10-30 mg, 1/131 (0,8 %) des sujets qui recevaient l'aripiprazole IM dépôt à 50 mg/25 mg et 5/134 (3,7 %) des sujets qui recevaient un placebo.

D'après les données issues de l'essai à double insu contrôlé par placebo portant sur la schizophrénie en phase aiguë, la fréquence rapportée des effets indésirables au site d'injection s'est établie à 5,4 % chez les patients recevant ABILIFY MAINTENA. L'intensité moyenne de la douleur au site d'injection évaluée par les sujets sur EVA (où 0 mm = absence de douleur et 100 mm = douleur insoutenable) s'est révélée minime chez les sujets recevant ABILIFY MAINTENA (7,1 après la première injection et 7,7 après la dernière).

D'après les données issues de la phase à double insu contrôlée par placebo sur le trouble bipolaire de type 1, le pourcentage de patients ayant signalé des effets indésirables liés au site d'injection a été similaire dans les groupes ABILIFY MAINTENA (0,8 %) et placebo (1,5 %).

Tableau 7. Évaluation par l'investigateur de la douleur, de la rougeur, de l'enflure et de l'induration au site d'injection et scores attribués par le patient sur l'EVA

Groupe de traitement Dose (n)	Absence de douleur, de rougeur, d'enflure ou d'induration au site d'injection (% de patients)*		Score moyen attribué à la douleur sur l'EVA (de 0 à 100 mm)	
	Première injection	Dernière injection	Première injection	Dernière injection
Essai clinique contrôlé par agent actif à double insu de 38 semaines portant sur ABILIFY MAINTENA chez des patients adultes atteints de schizophrénie				
Phase contrôlée par agent actif à double insu				
ABILIFY MAINTENA 400 mg/300 mg (n = 265)	81,4 - 98,1	88,3 - 98,9	5,6	3,7
Aripiprazole à prise orale 10-30 mg (n = 266)	83,3 - 98,5	90,2 - 99,6	4,9	3,5
Aripiprazole IM dépôt 50 mg/25 mg (n = 131)	90,7 - 99,2	90,0 - 99,2	3,3	2,4
Essai clinique contrôlé par placebo à double insu de 52 semaines portant sur ABILIFY MAINTENA chez des patients adultes atteints de schizophrénie				
Phase de stabilisation de la dose d'aripiprazole IM dépôt (en mode ouvert)**				
ABILIFY MAINTENA 400 mg/300 mg (n = 403)	75,3 - 96,2	77,3 - 97,0	6,0	4,5
Phase contrôlée par placebo à double insu				
ABILIFY MAINTENA 400 mg/300 mg (n = 269)	80,1 - 98,1	84,4 - 98,5	5,1	4,0
Placebo (n = 134)	72,2 - 97,7	77,3 - 97,7	5,1	4,9
Essai de 12 semaines contrôlé par placebo à double insu, portant sur la schizophrénie en phase aiguë				
ABILIFY MAINTENA 400 mg/300 mg (n = 167)	95,1 - 100	99,2 - 100	7,1	7,7
Placebo (n = 172)	94,7 - 100	98,4 - 100	5,7	8,6
Essai clinique contrôlé par placebo à double insu de 52 semaines portant sur ABILIFY MAINTENA chez des patients atteints d'un trouble bipolaire de type 1				
Phase contrôlée par placebo à double insu				
ABILIFY MAINTENA 400 mg/300 mg (n = 132)	81,8 - 100	87,1 - 100	5,2	4,0
Placebo (n = 133)	81,2 - 100	85,0 - 100	5,7	5,8

* Valeurs extrêmes fondées sur l'évaluation des 4 paramètres (douleur, rougeur, enflure et induration)

** Analyses de la phase en mode ouvert visant à explorer les paramètres des réactions au site d'injection après l'instauration du traitement par ABILIFY MAINTENA et par la suite durant la phase de traitement à double insu contrôlée par placebo.

Dans une étude en mode ouvert comparant la biodisponibilité d'ABILIFY MAINTENA administré dans le muscle deltoïde ou le muscle fessier, des réactions au site d'injection ont été observées dans les deux groupes à des fréquences à peu près égales; la majorité était d'intensité légère et allait en diminuant avec les injections subséquentes.

Symptômes extrapyramidaux (SEP)

Dans le tableau ci-dessous, on peut voir les pourcentages de patients qui ont présenté des SEP et des manifestations liées aux SEP durant les phases à double insu des essais de 38 et de 52 semaines sur la schizophrénie.

Tableau 8. Patients qui ont présenté des SEP et des manifestations liées aux SEP au cours des essais portant sur le traitement d'entretien de la schizophrénie

	ABILIFY MAINTENA 400 mg/300 mg	Aripiprazole à prise orale 10-30 mg	Aripiprazole IM dépôt 50 mg/25 mg (n = 131)	Placebo
SEP et manifestations liées aux SEP survenus en cours de traitement	18,4 %	11,7 %	12,2 %	9,7 %
Acatésie	8,2 %	6,8 %	8,4 %	6,0 %
Parkinsonisme	6,9 %	4,1 %	5,3 %	3,0 %

Les SEP ont très peu varié durant les phases de traitement à double insu des essais sur la schizophrénie, comme en témoignait la variation moyenne des scores de départ attribués sur l'échelle d'évaluation Simpson-Angus, l'échelle d'évaluation des mouvements involontaires (AIMS) et l'échelle d'acathésie de Barnes (BARS). On a noté des différences statistiquement significatives entre le groupe ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg et le groupe aripiprazole en comprimés par voie orale 10-30 mg (semaines 8 et 38), ainsi qu'entre le groupe ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg et le groupe aripiprazole IM dépôt à 50 mg/25 mg (semaines 8, 12 et 36), quant à la variation moyenne du score total à l'échelle BARS par rapport au score initial, mais les variations moyennes n'ont pas été considérées comme ayant une importance clinique.

On a observé des résultats semblables au cours de l'essai contrôlé par placebo de 12 semaines portant sur la schizophrénie en phase aiguë, où la fréquence d'acathésie s'est chiffrée à 11,4 % et 3,5 %, et celle du parkinsonisme, à 5,4 % et 2,3 %, dans les groupes recevant ABILIFY MAINTENA et le placebo respectivement.

Durant la phase à double insu contrôlée par placebo de l'essai sur le trouble bipolaire de type 1, des SEP et des événements indésirables liés aux SEP sont survenus au cours du traitement chez 36 (27,3 %) des 132 sujets sous ABILIFY MAINTENA et 22 (16,5 %) des 133 sujets sous placebo. Dans le groupe ABILIFY MAINTENA (vs groupe placebo), les SEP et les manifestations liées aux SEP qui ont été signalés par au moins 2 % des sujets ont été l'acathésie et l'hyperactivité psychomotrice (22,0 % vs 12,8 %), le parkinsonisme (5,3 % vs 3,8 %), la dyskinésie (2,3 % vs 1,5 %) et la dystonie (2,3 % vs 0,0 %).

De tous les SEP et événements indésirables liés aux SEP survenus en cours de traitement, l'acathésie a été le plus fréquent, 28 (21,2 %) des 132 sujets sous ABILIFY MAINTENA et 17 (12,8 %) des 133 sujets sous placebo ayant présenté une manifestation. L'acathésie a été signalée comme événement indésirable grave chez 1 sujet sous ABILIFY MAINTENA et chez aucun sujet sous placebo, et a constitué un motif d'abandon chez 2 sujets traités par ABILIFY MAINTENA. Il n'y a pas eu d'autres événements indésirables graves liés aux SEP ni d'autres événements indésirables survenus en cours de traitement ayant mené à l'abandon.

Dystonie

Effet de classe - 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 : 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.

Poids

Au cours de l'essai contrôlé par placebo mené chez des patients hospitalisés atteints de schizophrénie en phase aiguë, on a observé une augmentation moyenne du poids corporel de 2,8 kg chez 144 sujets recevant ABILIFY MAINTENA et de 0,8 kg chez 141 sujets recevant le placebo. Lors de la dernière visite, la variation du poids corporel a été mesurée chez des patients après une exposition médiane de 85 jours aux médicaments à l'étude. Un gain de poids d'au moins 7 % entre le début de l'essai et la dernière évaluation a été constaté chez 22 % des sujets recevant ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg et 9 % des sujets recevant le placebo.

Pendant la période de traitement à double insu des essais portant sur le traitement d'entretien de la schizophrénie (essais contrôlés), des événements indésirables liés au poids survenus en cours de traitement ont été signalés chez 87/534 (16,3 %) des sujets qui recevaient ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg, 52/266 (19,5 %) des sujets qui recevaient des comprimés d'aripiprazole à 10-30 mg, 19/131 (14,5 %) des sujets qui recevaient l'aripiprazole IM dépôt à 50 mg/25 mg et 17/134 (12,7 %) des sujets qui recevaient un placebo. Les événements indésirables liés au poids survenus en cours de traitement qui ont été signalés comprenaient le gain de poids, la perte de poids, l'embonpoint et l'œdème.

Durant la phase à double insu contrôlée par médicament actif de l'essai de 38 semaines portant sur ABILIFY MAINTENA pour le traitement de la schizophrénie, on a observé une incidence de gain du poids corporel de ≥ 7 % entre le début de l'étude et la dernière évaluation chez 9,5 % des sujets recevant ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg, 11,7 % des sujets recevant les comprimés d'aripiprazole par voie orale à 10-30 mg et 4,6 % des sujets recevant l'aripiprazole IM dépôt à 50 mg/25 mg. Par ailleurs, une incidence de perte du poids corporel de ≥ 7 % a été observée entre le début de l'étude et la dernière évaluation chez 10,2 % des sujets recevant ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg, 4,5 % des sujets recevant les comprimés d'aripiprazole par voie orale 10-30 mg et 9,9 % des sujets recevant l'aripiprazole IM dépôt à 50 mg/25 mg. Durant le traitement à double insu, la variation moyenne du poids corporel entre le début de l'étude et la dernière évaluation s'est établie à -0,2 kg pour ABILIFY MAINTENA, à + 0,7 kg pour les comprimés d'aripiprazole par voie orale et à -1,1 pour l'aripiprazole IM dépôt. Dans l'ensemble des essais cliniques portant sur le traitement d'entretien, il n'y avait pas de différence entre les patients traités par ABILIFY MAINTENA et les patients sous placebo quant à l'incidence du gain de poids.

Durant la phase à double insu contrôlée par placebo de l'essai de 52 semaines portant sur ABILIFY MAINTENA pour le traitement de la schizophrénie, l'incidence de gain du poids corporel de ≥ 7 % entre le début de l'étude et la dernière évaluation a été comparable dans les groupes recevant ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg et le placebo; 6,4 % pour ABILIFY MAINTENA et 5,2 % pour le groupe placebo. L'incidence de perte du poids corporel de ≥ 7 % entre le début de l'étude et la dernière évaluation ont été de 6,4 % dans le groupe recevant ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg et de 6,7 % dans le groupe placebo. Durant le traitement à double insu, la variation moyenne du poids corporel entre le début de l'étude et la dernière évaluation s'est établie à -0,2 kg durant l'emploi d'ABILIFY MAINTENA et à -0,4 kg durant celui du placebo.

Durant la phase à double insu contrôlée par placebo de l'essai sur le trouble bipolaire de type 1, un gain de poids $\geq 7\%$ à tout moment a été signalé chez 18,0 % des sujets ayant reçu ABILIFY MAINTENA et 12,9 % des sujets sous placebo; une perte de poids $\geq 7\%$ à tout moment a été signalée chez 9,4 % des sujets sous ABILIFY MAINTENA et 12,1 % des sujets sous placebo. À la dernière visite, la fréquence d'un gain de poids potentiellement important sur le plan clinique a été de 13,3 % chez les sujets sous ABILIFY MAINTENA et de 12,1 % chez les sujets sous placebo; la fréquence d'une perte de poids $\geq 7\%$ à la dernière visite a été de 5,5 % chez les sujets sous ABILIFY MAINTENA et de 10,6 % chez les sujets sous placebo. La variation moyenne (écart-type) entre le début de l'étude et la semaine 52 a été de 1,3 kg (5,9 kg) chez les sujets sous ABILIFY MAINTENA et de 1,5 kg (6,1 kg) chez les sujets sous placebo, et, à la dernière visite, a été de 0,9 kg (5,3 kg) chez les sujets sous ABILIFY MAINTENA et de 0,0 kg (5,9 kg) chez les sujets sous placebo.

Intervalle QT

Lors du traitement à double insu de patients atteints de schizophrénie, 1/534 (0,2 %) des sujets recevant ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg a éprouvé un événement indésirable apparu en cours de traitement qui était lié à un changement de l'intervalle QT (allongement de l'intervalle QT visible à l'électrocardiographie [ECG]).

Au cours de la phase à double insu contrôlée par placebo de l'essai sur le trouble bipolaire de type 1 et au cours de l'essai mené en mode ouvert, aucun événement indésirable lié à l'intervalle QT n'est apparu en cours de traitement.

Au cours des essais cliniques portant sur ABILIFY MAINTENA, pour l'ensemble des indications, l'incidence d'allongement de l'intervalle QT a été comparable à celle observée avec le placebo. Comme les autres antipsychotiques, l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence en présence d'antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT.

Prolactine

Les variations des taux de prolactine ont été similaires dans l'ensemble des essais, sans égard à l'indication (schizophrénie ou trouble bipolaire de type 1), et la variation moyenne des taux de prolactine entre la visite initiale et la dernière visite de la phase de traitement à double insu ne s'est révélée cliniquement importante dans ni l'un ni l'autre des essais.

Durant la phase de traitement à double insu contrôlée par agent actif de l'essai de 38 semaines sur la schizophrénie, le taux de prolactine a baissé entre le début de l'étude et la dernière évaluation dans le groupe recevant ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg (moyenne de -0,33 ng/mL), tandis qu'il a augmenté dans les groupes recevant les comprimés d'aripiprazole par voie orale à 10-30 mg (moyenne de 0,79 ng/mL) et les groupes recevant l'aripiprazole IM dépôt à 50 mg/25 mg (moyenne de 1,11 ng/mL). L'incidence chez les sujets recevant ABILIFY MAINTENA avec un taux de prolactine > 1 fois la limite supérieure de la normale (LSN), à n'importe laquelle des évaluations menées, était de 5,4 %, comparé à 3,5 % chez les sujets recevant les comprimés d'aripiprazole par voie orale et 4,7 % chez ceux qui recevaient l'aripiprazole IM dépôt. De plus, l'incidence était plus élevée chez les hommes que chez les femmes dans tous les groupes de traitement.

Au cours de la phase de traitement à double insu contrôlée par placebo de l'essai de 52 semaines sur la schizophrénie, le taux de prolactine a baissé entre le début de l'étude et la dernière évaluation dans le groupe recevant ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg (moyenne de -0,38 ng/mL), tandis qu'il a augmenté dans le groupe recevant le placebo (moyenne de

1,67 ng/mL). L'incidence des patients recevant ABILIFY MAINTENA qui avaient un taux de prolactine > 1 fois la LSN était de 1,9 %, comparativement à 7,1 % dans le groupe placebo.

Au cours de la phase à double insu contrôlée par placebo de l'essai sur le trouble bipolaire de type 1, les variations moyennes du taux de prolactine entre le début de l'étude et la dernière visite ont été minimales dans le groupe ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg (0,15 ng/mL), comparativement à celles observées dans le groupe placebo (3,00 ng/mL), et aucune des variations n'a été jugée cliniquement significative. Il n'y a pas eu de différences cliniquement significatives entre les groupes de traitement pour ce qui est de la fréquence de taux de prolactine s'élevant au-dessus de la LSN, et aucun cas de taux de prolactine plus de 3 fois supérieur à la LSN n'a été signalé durant la phase à double insu de cet essai. Aucune différence cliniquement pertinente quant aux fluctuations du taux de prolactine n'a été observée entre les groupes de traitement ou les sexes. Durant la phase à double insu, une hyperprolactinémie est survenue au cours du traitement, en tant qu'événement indésirable lié à la prolactine, chez aucun des sujets sous ABILIFY MAINTENA et 0,8 % des sujets sous placebo.

8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques

Tous les événements rapportés chez moins de 2 % des sujets recevant ABILIFY MAINTENA et au moins aussi souvent dans le groupe placebo, au cours de la phase de répartition aléatoire des essais cliniques sur la schizophrénie, sont énumérés ci-dessous.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : anémie, bicytopenie, lymphadénopathie, neutropénie, thrombocytopénie.

Troubles cardiaques : infarctus aigu du myocarde, blocs auriculoventriculaires du premier degré, insuffisance cardiaque congestive, extrasystoles ventriculaires.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : surdité, vertiges.

Troubles oculaires : conjonctivite allergique, irritation, douleur, ptosis palpébral, crise oculogyre, vision trouble.

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, douleur épigastrique, malaise anorectal, stomatite aphteuse, colite, carie dentaire, diverticules, dyspepsie, dysphagie, émissions fécales fréquentes, gastrite, reflux gastro-œsophagien pathologique, œdème gingival, douleur gingivale, gingivite, hémorroïdes, hernie inguinale, dent qui se déchausse, parodontite, mauvais état des dents, sialorrhée, trouble lingual, dent incluse, perte de dents.

Troubles généraux et réactions au site d'administration : asthénie, malaise thoracique, trouble de la démarche, syndrome pseudo-grippal, hématome au site de perfusion, enflure du site de perfusion, malaise au site d'injection, prurit au site d'injection, induration au site d'injection, réaction au site d'injection, enflure du site d'injection, douleur, apathie, douleur sus-pubienne, soif, hématome au site de ponction veineuse, douleur au site de ponction veineuse.

Troubles hépatobiliaires : cholécystite chronique, cholélithiase, cirrhose hépatique, stéatose hépatique, hépatosplénomégalie.

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité au médicament.

Infections et infestations : acarodermatite, abcès anal, appendicite perforante, cellulite, cystite, otite infectieuse, infection à Escherichia des voies urinaires, folliculite, mycose, mycose cutanée, furoncle, gastroentérite, gastroentérite virale, herpès, zona, orgelet, impétigo, infestation par les poux, infection locale, mastite, candidose buccale, pharyngite, pharyngite streptococcique, kyste pilonidal, pneumonie, infection des voies respiratoires, rhinite virale, abcès sous-cutané, pied d'athlète, abcès dentaire, infection dentaire, infections des voies urinaires, infection vaginale, varicelle, infection virale, infection vulvovaginale à levures.

Blessure, empoisonnement et complications liés à une intervention : accident, fracture de la cheville, intoxication au monoxyde de carbone, contusion, manifestations de toxicité médicamenteuse, excoriation, lésion faciale, chute, fracture du pied, blessure par balle, blessure, dislocation d'une articulation, entorse d'une articulation, blessures multiples, lésion musculaire, étirement musculaire, douleur interventionnelle, fracture du radius, lésion osseuse, lacération de la peau, brûlure thermique, fracture d'une dent, plaie.

Évaluations : élévation du taux de phosphatase alcaline, élévation de la bilirubine, élévation du taux sanguin d'insuline, diminution du taux de cholestérol, diminution du taux de glucose, élévation du taux de glucose, élévation du lactate déshydrogénase, diminution des triglycérides, élévation des triglycérides, anomalies de l'électrocardiogramme, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, baisse de l'amplitude de l'onde T à l'électrocardiogramme, inversion de l'onde T à l'électrocardiogramme, élévation du taux de gamma-glutamyl-transférase (GGT), glycosurie, élévation de l'hémoglobine glyquée, baisse de la fréquence cardiaque, élévation du taux d'enzymes hépatiques, anomalie de la fonction hépatique, baisse du nombre de neutrophiles, protéinurie, augmentation du tour de taille, diminution du nombre de globules blancs, leucocyturie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : trouble de l'appétit, diabète, goutte, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperinsulinémie, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie, hyperuricémie, hypoglycémie, augmentation de l'appétit, surpoids, diabète de type 2.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : arthrite, enflure des articulations, raideur musculaire, spasmes musculaires, hypertonie, secousses musculaires, douleur ostéomusculaire, myalgie, raideur de la nuque, syndrome de la coiffe des rotateurs, trismus.

Néoplasie bénigne, maligne ou non qualifiée : carcinome basocellulaire, fibrome mammaire, cancer du pancréas.

Troubles du système nerveux : bradykinésie, signe de la roue dentée, trouble de l'attention, écoulement de bave, dyskinésie, dystonie, trouble extrapyramidal, hypersomnie, hypoesthésie, migraine, trouble de la motricité, parkinsonisme, parosmie, sommeil peu réparateur, hyperactivité psychomotrice, syndrome des jambes sans repos, douleur aux sinus, syncope, céphalée de tension.

Troubles psychiatriques : rêves étranges, labilité émotionnelle, apathie, bruxisme, boulimie, idées délirantes, dysphorie, hallucinations auditives, hypersexualité, hyposomnie, diminution de la libido, insomnie postdormitionnelle, altération de l'humeur, cauchemars, crise de panique, réaction de panique, trouble du sommeil, idées suicidaires, tentative de suicide, tension.

Troubles rénaux et urinaires : glycosurie, mictions impérieuses, néphrolithiase, pollakiurie.

Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires : douleur aux annexes utérines,

masses dans le sein, sensibilité douloureuse des seins, dysfonction érectile, galactorrhée, gynécomastie, kyste ovarien, sécheresse vulvovaginale.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : syndrome de détresse respiratoire aiguë, dysphonie, dyspnée, épistaxis, déviation de la cloison nasale, douleur oropharyngée, hypersécrétion des sinus paranasaux, congestion des voies respiratoires, rhinalgie, rhinite allergique, congestion des sinus, respiration sifflante.

Affections des tissus cutanés et sous-cutanés : acné, cloque, sécheresse de la peau, eczéma, érythème, hyperkératose, prurit, psoriasis, éruption cutanée maculeuse, rosacée, induration cutanée, lésion cutanée, vergetures, urticaire.

Troubles vasculaires : hypertension orthostatique.

Événements indésirables signalés lors de la prise d'aripiprazole par voie orale
Études de courte durée contrôlées par placebo, menées auprès d'adultes atteints de schizophrénie

Selon un ensemble de cinq études contrôlées par placebo (dont quatre d'une durée de 4 semaines et une de 6 semaines) au cours desquelles l'aripiprazole a été administré par voie orale à des doses allant de 2 à 30 mg par jour, le seul événement indésirable signalé fréquemment dans le groupe aripiprazole par les patients souffrant de schizophrénie (incidence de 5 % ou plus et incidence dans le groupe aripiprazole d'au moins le double de celle du groupe placebo) a été l'acathésie (placebo : 4 %; aripiprazole : 8 %).

Études de longue durée contrôlées par placebo, menées à double insu auprès d'adultes atteints de schizophrénie

Dans le cadre d'une étude de 26 semaines menée à double insu auprès d'adultes atteints de schizophrénie dans le but de comparer l'aripiprazole par voie orale à un placebo, les événements indésirables concordaient généralement avec ceux qui ont été constatés lors des études de courte durée contrôlées par placebo, à l'exception d'une incidence plus élevée de tremblements (aripiprazole par voie orale : 8 % [12/153]; placebo : 2 % [3/153]). La plupart des tremblements signalés pendant cet essai étaient de faible intensité (légers : 8/12; modérés : 4/12), se sont produits dans les premières semaines du traitement (\leq 49 jours dans 9 cas sur 12) et étaient de durée limitée (\leq 10 jours dans 7 cas sur 12). Les tremblements n'ont pas souvent mené à l'abandon de l'aripiprazole par voie orale ($<$ 1 %). De plus, lors d'une étude de longue durée (52 semaines) contrôlée par un produit actif, l'incidence des tremblements chez les sujets prenant l'aripiprazole par voie orale a été de 5 % (40/859).

Études de courte durée contrôlées par placebo, menées auprès d'adultes atteints d'un trouble bipolaire

Les résultats suivants sont fondés sur les données regroupées d'essais contrôlés par placebo d'une durée de trois semaines portant sur la manie bipolaire, au cours desquels l'aripiprazole a été administré par voie orale à des doses de 15 ou 30 mg/jour. Chez les patients atteints de manie bipolaire, 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 (11 %) et ceux recevant le placebo (10 %). Les types d'effets indésirables ayant conduit à l'abandon du traitement étaient similaires dans les deux groupes de patients. L'acathésie, l'effet indésirable qui a le plus souvent mené à l'abandon du traitement dans le groupe de patients recevant l'aripiprazole, a entraîné l'abandon de 2 % des patients traités par l'aripiprazole et de 0,3 % de ceux recevant le placebo. Les effets indésirables couramment signalés associés à l'administration de l'aripiprazole chez des patients atteints de manie

bipolaire (taux d'incidence d'au moins 5 % et au moins deux fois plus élevé chez les patients recevant l'aripiprazole) ont été, pour l'aripiprazole et le placebo (respectivement), l'acathésie (13/917 et 4/753), la sédation (8/917 et 3/753), l'agitation (6/917 et 2/753) et des troubles extrapyramidaux (5/917 et 2/753).

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Pendant l'une ou l'autre des études cliniques sur ABILIFY MAINTENA, aucune variation moyenne d'importance clinique par rapport aux valeurs initiales n'a été constatée pour ce qui est des résultats des analyses chimiques, hématologiques, urinaires, ou d'autres épreuves de laboratoire (insulinémie, insulinémie à jeun).

Durant les deux essais portant sur le traitement d'entretien de la schizophrénie, les écarts entre les groupes recevant ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg, l'aripiprazole à prise orale en comprimés de 10-30 mg, l'aripiprazole IM dépôt à 50 mg/25 mg et le placebo ont été négligeables et jugés sans portée clinique, en ce qui a trait à la variation moyenne (\pm écart-type) des paramètres suivants, entre le début du traitement à double insu et la dernière évaluation menée : nombre de globules blancs, glycémie à jeun, lipidémie et taux de CPK. La variation moyenne du taux de CPK totale a été liée au SMN, et l'élévation du taux de CPK a été plus fréquente chez les sujets adultes qui recevaient l'aripiprazole par voie orale que chez les patients qui recevaient le placebo durant les essais cliniques de courte et de longue durée. Cependant, on a constaté des baisses moyennes du taux de CPK durant l'emploi d'ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg dans le cadre de l'essai contrôlé par agent actif, tandis que durant l'essai contrôlé par placebo portant sur le traitement d'entretien, les écarts entre les groupes recevant ABILIFY MAINTENA et le placebo étaient négligeables. Au cours de l'essai contrôlé par placebo portant sur la schizophrénie en phase aiguë, les valeurs initiales des paramètres chimiques sanguins, hématologiques et urinaires ou d'autres paramètres biologiques n'ont pas varié de manière cliniquement significative pendant le traitement de la schizophrénie en phase aiguë.

Au cours de l'essai contrôlé par placebo et de l'essai en mode ouvert qui ont porté sur le trouble bipolaire de type 1, aucun sujet n'a rempli les critères de la loi de Hy sur les valeurs de laboratoire potentiellement importantes sur le plan clinique.

Dans les études cliniques sur l'aripiprazole à prise orale, un des essais contrôlés par placebo de longue durée (26 semaines) mené auprès d'adultes atteints de schizophrénie n'a pas démontré de différence d'importance clinique entre les patients sous aripiprazole et les patients sous placebo quant à la variation moyenne du taux de prolactine, de la glycémie à jeun, de la triglycéridémie et des taux de HDL, de LDL et de cholestérol total par rapport aux valeurs initiales. Les pourcentages de patients ayant présenté des élévations des taux de CPK ont été plus élevés dans les groupes aripiprazole que dans les groupes placebo lors des essais de courte durée et de longue durée. Les événements indésirables les plus fréquents qui ont été associés, sur le plan temporel, aux élévations des taux de CPK étaient la raideur musculosquelettique, la myalgie, la douleur thoracique, les chutes et la rigidité musculaire.

8.5 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants)

Ne s'applique pas.

8.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été identifiés après l'homologation de l'aripiprazole à prise orale ou d'ABILIFY MAINTENA. 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.

Les événements indésirables présentés dans le Tableau 9 ont été signalés après la commercialisation de l'aripiprazole.

Tableau 9. Événements survenus après la commercialisation de l'aripiprazole

<i>Troubles psychiatriques</i>	<i>Très rare</i> : jeu pathologique, sexualité compulsive, troubles du contrôle des impulsions
<i>Affections des tissus cutanés et sous-cutanés</i>	<i>Très rare</i> : réaction allergique (p. ex., réaction anaphylactique, œdème de Quincke, spasme laryngé, spasme oropharyngé), hyperhidrose, alopecie, Éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux (DRESS)
<i>Évaluations</i>	<i>Très rare</i> : élévation de la glycémie, fluctuation de la glycémie, élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALT ou SGPT), élévation du taux d'aspartate aminotransférase (AST ou SGOT), élévation du taux de gamma-glutamyl-transférase (GGT)
<i>Troubles hépatobiliaires</i>	<i>Fréquence inconnue</i> : insuffisance hépatique <i>Très rare</i> : hépatite, ictère
<i>Troubles du système nerveux</i>	<i>Très rare</i> : trouble de la parole, crise de grand mal, syndrome des jambes sans repos
<i>Troubles oculaires</i>	<i>Très rare</i> : diplopie
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	<i>Très rare</i> : pancréatite
<i>Troubles rénaux et urinaires</i>	<i>Très rare</i> : rétention urinaire
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	<i>Très rares</i> : hyponatrémie, anorexie
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>	<i>Très rare</i> : hoquet

Bien qu'un rapport de causalité n'ait pas établi, des cas de tentative de suicide, d'idées suicidaires et de suicide ont été signalés après la commercialisation du produit.

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 à prise orale. 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 à prise orale ou présentaient une obésité morbide. Un allongement de l'intervalle QT a été très rarement signalé en l'absence de facteurs confusionnels.

Des cas isolés de syndrome sérotoninergique ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'aripiprazole et de médicaments agissant sur la sérotonine tels que les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

Des comportements complexes reliés au sommeil, tels que le somnambulisme et les troubles alimentaires liés au sommeil, ont été associés à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques, y compris l'aripiprazole.

Dans les études cliniques et/ou expériences 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 le début du traitement par ABILIFY MAINTENA puis périodiquement au cours du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologie).

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.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Encadré « Interactions médicamenteuses graves »

Ne s'applique pas.

9.2 Aperçu

Aucune étude portant expressément sur les interactions médicamenteuses avec ABILIFY MAINTENA n'a été menée. Les renseignements qui suivent sont tirés d'études portant sur l'aripiprazole à prise orale.

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

Étant donné que l'aripiprazole agit principalement sur le SNC, il faut être prudent lorsqu'il est administré en combinaison avec de l'alcool ou d'autres médicaments agissant sur le SNC et dont les effets indésirables, comme la sédation, se superposent.

L'administration de l'aripiprazole avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou nuire à l'équilibre électrolytique exige la prudence.

9.3 Interactions médicament-médicament

Effets potentiels d'autres médicaments sur l'aripiprazole

La biotransformation de l'aripiprazole dépend de plusieurs voies métaboliques mettant en jeu les isoenzymes CYP2D6 et CYP3A4, mais non les isoenzymes CYP1A. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose d'aripiprazole chez le fumeur.

Quinidine et autres inhibiteurs puissants du CYP2D6

Chez des sujets sains, l'administration concomitante d'aripiprazole par voie orale et d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 (quinidine) s'est traduite par une augmentation de 107 % de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations d'aripiprazole, sans changement de la concentration maximale (C_{max}). L'ASC et la C_{max} du métabolite actif de l'aripiprazole, le déhydro-aripiprazole, ont baissé de 32 % et 47 %, respectivement. L'administration d'autres inhibiteurs puissants du CYP2D6 (p. ex., fluoxétine, paroxétine et bupropion) peut entraîner des effets semblables (voir la Section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 1, pour se renseigner sur l'ajustement de la dose).

Kétoconazole et autres inhibiteurs puissants du CYP3A4

Chez des sujets sains, l'administration concomitante d'aripiprazole par voie orale et d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 (kétoconazole) s'est traduite par des augmentations de 63 % et 37 % de l'ASC et de la C_{max} de l'aripiprazole. L'ASC et la C_{max} de la déhydro-aripiprazole ont augmenté de 77 % et 43 %, respectivement. L'administration d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., itraconazole et inhibiteur de la protéase du VIH) peut entraîner des effets semblables (voir la Section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 1, pour se renseigner sur l'ajustement de la dose). Les inhibiteurs moins puissants (érythromycine, jus de pamplemousse) n'ont pas été étudiés.

Après l'abandon d'un inhibiteur du CYP2D6 ou du CYP3A4, la dose d'ABILIFY MAINTENA devrait être augmentée pour revenir à la dose administrée avant l'emploi de l'inhibiteur.

L'administration concomitante d'ABILIFY MAINTENA et d'inhibiteurs faibles du CYP3A4 (p. ex., diltiazem) ou du CYP2D6 (p. ex., escitalopram) peut se traduire par une hausse modeste de la concentration plasmatique d'aripiprazole.

Carbamazépine et autres inducteurs du CYP3A4

Chez des sujets sains qui ont reçu de la carbamazépine, un inducteur du CYP3A4, après la prise orale d'aripiprazole en concomitance, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC de l'aripiprazole étaient de 68 % et 73 % respectivement plus faibles qu'après la prise orale d'aripiprazole seul (30 mg). De même, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC du déhydro-aripiprazole ont été de 69 % et 71 % plus faibles respectivement quand l'aripiprazole à prise orale a été administré en concomitance avec de la carbamazépine plutôt que seul. L'administration concomitante d'ABILIFY MAINTENA et d'autres inducteurs du CYP3A4 (tels que rifampicine, rifabutine, phénytoïne, phénobarbital, primidone, éfavirenz, névirapine et millepertuis) peut se traduire par des effets semblables. Il faut donc éviter d'administrer en concomitance des inducteurs du CYP3A4 avec ABILIFY MAINTENA durant plus de 14 jours sous peine de voir baisser le taux sanguin d'aripiprazole sous le seuil d'efficacité (voir la Section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 1, pour se renseigner sur l'ajustement de la dose).

Effets potentiels de l'aripiprazole sur d'autres médicaments

Durant les études cliniques, la prise orale de doses de 10-30 mg par jour d'aripiprazole n'a pas eu d'effet significatif sur la biotransformation des substrats du CYP2D6 (rapport dextrométhorphanne/3-méthoxymorphinane), du 2C9 (warfarine), du 2C19 (oméprazole) et du 3A4 (dextrométhorphanne). De plus, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole n'ont pas altéré la biotransformation in vitro des substrats dépendant de la CYP1A2. Par conséquent, il est peu probable qu'ABILIFY MAINTENA interagisse cliniquement avec les produits médicinaux métabolisés par ces enzymes. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de dextrométhorphanne, de warfarine, d'oméprazole, d'escitalopram ou de venlafaxine durant l'emploi d'ABILIFY MAINTENA.

9.4 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.5 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.6 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

9.7 Interactions médicament-style de vie

Alcool/produits 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 produit agissant sur le SNC et dont les effets indésirables, comme la sédation, se superposent.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Comme c'est le cas des autres médicaments efficaces dans le traitement de la schizophrénie ou du trouble bipolaire de type 1, 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 HT_{1A} combinée à son activité antagoniste sur les récepteurs 5 HT_{2A}; 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 HT_{1A} et 5 HT_{2A} pourrait expliquer certains des autres effets indésirables de l'aripiprazole (p. ex. l'hypotension orthostatique associée à l'aripiprazole pourrait être attribuable à son activité antagoniste sur les récepteurs adrénergiques alpha1). On ne connaît pas la pertinence clinique des interactions entre ces récepteurs et l'aripiprazole.

10.2 Pharmacodynamique

L'aripiprazole montre une grande affinité pour les récepteurs dopaminergiques D₂ et D₃ et sérotoninergiques 5 HT_{1A} et 5 HT_{2A} (valeurs de K_i de 0,34 nM; 0,8 nM; 1,7 nM et 3,4 nM; respectivement); une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D₄, sérotoninergiques 5-HT_{2C} et 5 HT₇, α1-adrénergiques et histaminiques H₁ (valeurs de K_i de

44 nM, 15 nM, 39 nM, 57 nM et 61 nM, respectivement) ainsi que pour le site de recaptage de la sérotonine ($K_i = 98$ nM). Durant les études non cliniques, l'aripiprazole s'est comporté comme un agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} et comme un antagoniste des récepteurs 5 HT_{2A}.

10.3 Pharmacocinétique

On présume que l'activité d'ABILIFY MAINTENA est essentiellement attribuable à la molécule mère, l'aripiprazole, et dans une mesure moindre, à son principal métabolite, le déhydro-aripiprazole, qui montre des affinités pour les récepteurs D₂ (tout comme la molécule mère) et représente approximativement 29 % de la concentration plasmatique de la molécule mère à l'état d'équilibre.

Absorption : Après l'administration d'ABILIFY MAINTENA, l'absorption de l'aripiprazole dans la circulation systémique est lente et prolongée en raison de la faible solubilité des particules d'aripiprazole. Après l'injection d'une dose unique d'ABILIFY MAINTENA dans le muscle deltoïde ou le muscle fessier, l'étendue de l'absorption (ASC) était semblable pour les deux sites d'injection, alors que la C_{max} était plus grande suivant une administration dans le muscle deltoïde. Après plusieurs doses intramusculaires, les concentrations plasmatiques d'aripiprazole ont augmenté graduellement jusqu'à une concentration plasmatique maximale à un T_{max} médian de 7 jours pour le muscle fessier et de 4 jours pour le muscle deltoïde. Des augmentations approximativement proportionnelles à la dose des concentrations d'aripiprazole et de déhydro-aripiprazole ainsi que des paramètres de l'ASC sont observées après les injections mensuelles d'ABILIFY MAINTENA 400 mg et à 300 mg, et les concentrations plasmatiques d'aripiprazole d'un sujet typique ont atteint l'état d'équilibre à la quatrième injection mensuelle ou avant pour les deux sites d'administration. Si on amorce le traitement au moyen d'une seule injection et qu'on n'administre pas d'aripiprazole par voie orale avant d'entreprendre les injections d'ABILIFY MAINTENA, la concentration médiane prévue d'aripiprazole atteint la limite inférieure de la zone thérapeutique 3 jours après l'injection d'ABILIFY MAINTENA et continue de frôler la limite inférieure sans la franchir durant tout l'intervalle posologique. En revanche, si on amorce le traitement au moyen d'une seule injection et qu'on administre de l'aripiprazole par voie orale avant la première injection d'ABILIFY MAINTENA, la courbe médiane des concentrations d'aripiprazole reste au-dessus de la limite inférieure de la zone thérapeutique ou atteint cette limite en l'espace de 1 ou 2 jours, et elle reste supérieure à cette limite durant les 28 jours suivant la première injection d'ABILIFY MAINTENA. Les études de modélisation et de simulation montrent que c'est probablement le cas aussi quand le traitement est entrepris avec deux injections, que de l'aripiprazole soit administré par voie orale ou non avant l'amorce du traitement par ABILIFY MAINTENA.

Distribution : Le volume de distribution de l'aripiprazole à l'état d'équilibre après l'administration du médicament par voie intraveineuse est élevé (404 L ou 4,9 L/kg), ce qui est le signe d'une distribution extravasculaire importante. Aux concentrations thérapeutiques, plus de 99 % de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole se lient aux protéines sériques, principalement l'albumine.

Métabolisme : L'aripiprazole est considérablement métabolisé dans le foie, principalement par trois voies de biotransformation : la déshydrogénation, l'hydroxylation et la N désalkylation. D'après des études in vitro, les enzymes 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 systémique. Après l'administration de doses multiples d'ABILIFY MAINTENA, environ 29 % de l'ASC d'aripiprazole

plasmatique est attribuable au métabolite actif, le déhydro-aripiprazole.

Métaboliseurs lents de CYP2D6

Environ 8 % des personnes de race blanche n'ont pas la capacité de métaboliser les substrats de la CYP2D6 et sont classés dans la catégorie des métaboliseurs lents; le reste des gens sont des métaboliseurs rapides. Chez les métaboliseurs lents, l'exposition à l'aripiprazole est augmentée d'environ 80 %, et l'exposition au métabolite actif est diminuée d'environ 30 % par rapport à ce qu'on observe chez les métaboliseurs rapides; cela se traduit par une exposition plus élevée d'environ 60 % à l'ensemble des fractions actives après l'administration d'une dose donnée d'aripiprazole par rapport à ce qu'on observe chez les métaboliseurs rapides.

L'administration concomitante d'aripiprazole avec des inhibiteurs connus de la CYP2D6 (comme la quinidine) chez les métaboliseurs rapides entraîne une augmentation de 112 % de l'exposition plasmatique à l'aripiprazole, et commande un réglage de la dose (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament). La demi-vie d'élimination moyenne de l'aripiprazole est d'environ 75 heures chez les métaboliseurs rapides et d'environ 146 heures chez les métaboliseurs lents. L'aripiprazole n'inhibe pas ni ne stimule la voie du cytochrome CYP2D6 (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques – Ajustement de la dose à cause d'interactions).

Excrétion : Après l'administration répétée de doses de 300 mg ou 400 mg d'ABILIFY MAINTENA, la demi-vie moyenne d'élimination terminale de l'aripiprazole se situe entre 29,9 et 46,5 jours.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées : Dans le cadre d'études officielles sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole par voie orale 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 (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. De plus, 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, Considérations posologiques – Personnes âgées).

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 menée pour évaluer les effets de la race sur le devenir de l'aripiprazole, l'évaluation pharmacocinétique de population d'ABILIFY MAINTENA n'a pas révélé de différences entre les races quant à la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

Insuffisance hépatique : Lors d'une étude comportant l'administration d'une seule dose (15 mg d'aripiprazole à prise orale) chez des sujets ayant des cirrhoses du foie de divers degrés de gravité (classes A, B et C de Child-Pugh), l'ASC de l'aripiprazole était augmentée de 31 % chez les sujets qui avaient une atteinte hépatique légère et de 8 % chez les sujets qui avaient une atteinte hépatique modérée et était diminuée de 20 % chez les patients qui avaient une

atteinte hépatique grave par rapport à ce qui était noté chez les sujets sains. Cela dit, l'étude ne comprenait que trois patients qui avaient une cirrhose du foie de classe C, un nombre insuffisant pour permettre de tirer des conclusions sur leur capacité métabolique.

Insuffisance rénale : Chez les patients ayant une atteinte rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), les C_{max} de l'aripiprazole (administré en une seule dose orale de 15 mg) et du déhydro-aripiprazole ont augmenté de 36 % et de 53 %, respectivement, mais l'ASC était de 15 % plus faible dans le cas de l'aripiprazole et de 7 % plus élevée dans le cas du déhydro-aripiprazole. L'excrétion rénale de l'aripiprazole inchangé et du déhydro-aripiprazole était de moins de 1 % de la dose. Il n'est pas nécessaire de régler la dose chez les sujets atteints d'insuffisance rénale.

Tabagisme : Selon des études utilisant des enzymes hépatiques humaines in vitro, l'aripiprazole n'est pas un substrat de la CYP1A2 et ne subit pas non plus de glucuroconjugaison directe. Par conséquent, le tabagisme ne devrait pas avoir d'effet sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole. À l'évaluation du comportement pharmacocinétique de l'aripiprazole pris par voie orale dans la population, le tabagisme n'a eu aucun effet cliniquement notable sur les paramètres pharmacocinétiques de l'aripiprazole.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Seringue à double compartiment préremplie :

Conserver à une température se situant entre 15 et 30 °C. Ne pas congeler. Conserver la seringue à l'abri de la lumière dans son emballage d'origine jusqu'au moment de son utilisation.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Trousse avec fiole :

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

Pour connaître les conditions de conservation du produit reconstitué, voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Reconstitution.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ne s'applique pas.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

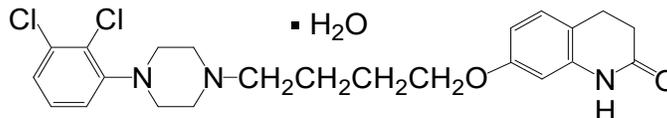
Nom propre : aripiprazole monohydrate

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

Formule moléculaire : $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2 \cdot H_2O$

Masse moléculaire : 466,40 g/mol

Formule développée :



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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

L'efficacité d'ABILIFY MAINTENA pour obtenir et maintenir une bonne maîtrise des symptômes et retarder les rechutes de schizophrénie a été établie lors de trois essais menés à double insu avec répartition aléatoire. De plus, l'efficacité d'ABILIFY MAINTENA dans le traitement des patients atteints de schizophrénie a été établie, en partie, à partir de données sur l'efficacité obtenues dans le cadre d'essais qui portaient sur l'aripiprazole à prise orale.

L'efficacité d'ABILIFY MAINTENA comme traitement d'entretien chez les adultes atteints d'un trouble bipolaire de type 1 a été démontrée par un essai multicentrique de 52 semaines, contrôlé par placebo, à répartition aléatoire et à double insu mené auprès de patients atteints d'un trouble bipolaire de type 1 chez qui un épisode maniaque était en cours au moment de l'admission à l'étude. Un autre essai de 52 semaines a été mené en mode ouvert en vue d'évaluer principalement l'innocuité d'ABILIFY MAINTENA. Par ailleurs, l'efficacité d'ABILIFY MAINTENA dans le traitement du trouble bipolaire de type 1 a été fondée, en partie, sur des données d'efficacité recueillies lors des études qui portaient sur l'aripiprazole à prise orale.

14.2 Résultats de l'étude

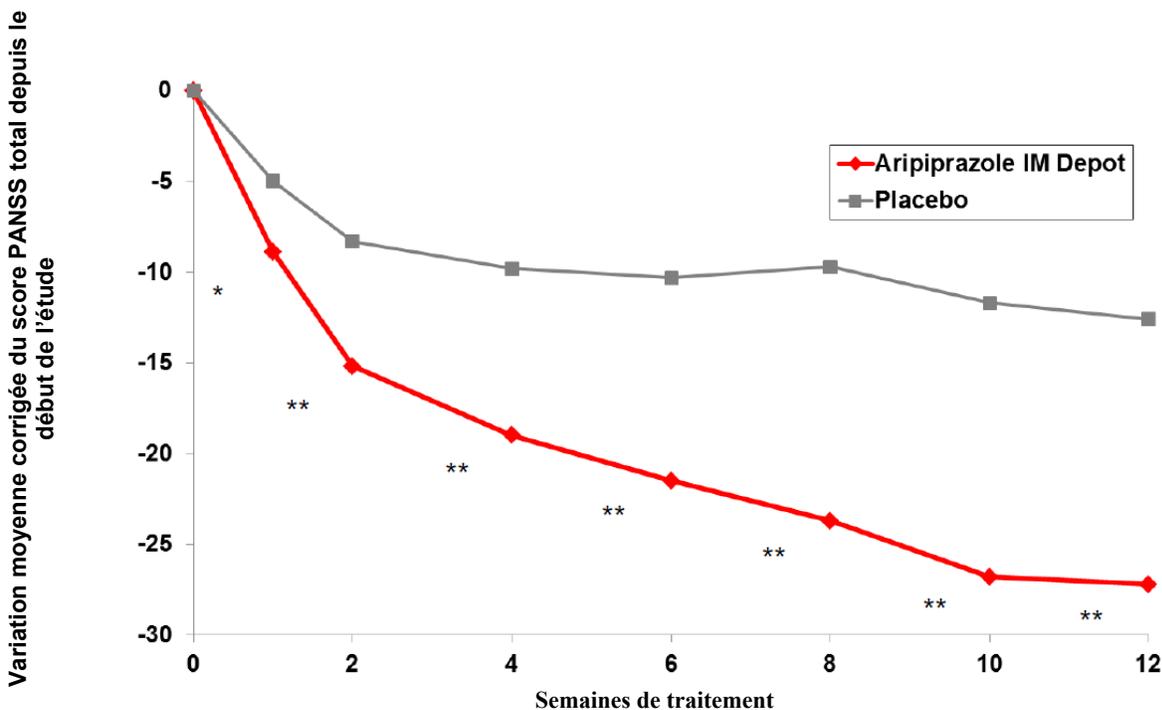
L'efficacité d'ABILIFY MAINTENA chez le patient adulte atteint de schizophrénie en phase

aiguë a été établie dans le cadre d'un essai contrôlé contre placebo de courte durée (12 semaines), mené à double insu avec répartition aléatoire. Durant cet essai, le principal outil d'évaluation des signes et des symptômes psychiatriques a été l'échelle PANSS d'évaluation des symptômes positifs et négatifs (*Positive and Negative Syndrome Scale*). Le paramètre principal évalué était la variation du score total attribué sur cette échelle entre le début et la 10^e semaine de l'essai. Un des paramètres secondaires était la variation du score attribué sur l'échelle CGI-S d'impression clinique globale de la gravité de l'atteinte entre le début et la 10^e semaine de l'essai.

Pour être admis à cet essai de courte durée, il fallait être un adulte hospitalisé atteint de schizophrénie remplissant les critères de la quatrième édition révisée du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV-TR). De plus, tous les patients admis souffraient d'un épisode psychotique aigu, objectivé par un score PANSS total ≥ 80 et un score PANSS > 4 pour chacun des quatre symptômes prédéfinis (désorganisation conceptuelle, comportement d'origine hallucinatoire, méfiance et troubles du cours de la pensée) à la sélection et au début de l'étude. À l'admission des patients, le score PANSS total s'établissait à 103 en moyenne (valeurs extrêmes : 82 et 144) et le score CGI-S, à 5,0 (gravement malade).

Au cours de cet essai de 12 semaines visant à comparer ABILIFY MAINTENA à un placebo, 167 des 339 sujets admis ont reçu 400 mg d'ABILIFY MAINTENA et les 172 autres, un placebo, aux jours 0, 28 et 56 de l'essai. La dose pouvait être ajustée à la baisse ou à la hausse entre 400 et 300 mg à la fois. (Pendant les deux premières semaines de l'essai, les sujets qui recevaient ABILIFY MAINTENA ont également reçu ABILIFY® par voie orale, à raison de 10 à 20 mg/jour). ABILIFY MAINTENA s'est révélé supérieur au placebo pour ce qui est d'améliorer le score PANSS total; ses effets se sont manifestés rapidement et ont été soutenus (baisses respectives des scores de 26,8 et 11,7 à la 10^e semaine) et l'écart entre les deux groupes étant statistiquement significatif à chaque évaluation menée ($p \leq 0,0005$ à la 1^{re} semaine et $p \leq 0,0001$ à toutes les autres évaluations menées jusqu'à la fin de l'essai). La variation moyenne corrigée du score PANSS total au fil du temps (modèle mixte de mesures répétées; MMR) est illustrée à la Figure 18.

Figure 18 : Variation moyenne corrigée du score PANSS total depuis le début de l'essai – MMR



* $p = 0,0005$, ** $p < 0,0001$

Score PANSS initial : aripiprazole IM dépôt, 102,4 (n = 162); placebo, 103,4 (n = 167)

ABILIFY MAINTENA a également entraîné une amélioration significative du score CGI-S par rapport au placebo entre le début de l'étude et toutes les évaluations menées par la suite, incluant la 10e semaine (baisse moyenne des scores CGI-S de 1,4 et de 0,6 point à la 10e semaine pour ABILIFY MAINTENA et placebo respectivement).

Efficacité clinique dans le traitement d'entretien de la schizophrénie

Le premier essai (essai 1) était une étude contrôlée par agent actif de 38 semaines menée à double insu avec répartition aléatoire en vue d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité d'ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg administré sous forme d'injections mensuelles, en comparaison à l'aripiprazole en comprimés à 10-30 mg, comme traitement d'entretien chez des adultes atteints d'une schizophrénie correspondant aux critères énumérés dans le DSM-IV-TR et présente depuis au moins trois ans au moment de la sélection et qui avaient des antécédents de rechute et/ou d'exacerbation des symptômes survenue lorsqu'ils ne prenaient pas de traitement antipsychotique.

Cet essai comportait une phase de sélection et les trois phases de traitement suivantes :

- Phase de conversion (4 à 6 semaines) pour que tous les sujets atteignent la dose initiale cible en monothérapie de 10 ou de 15 mg d'aripiprazole par voie orale. Au total, 709 patients ont pris part à cette phase.

- Phase de stabilisation avec traitement par voie orale (durée minimale de 8 semaines et durée maximale de 28 semaines) durant laquelle l'état des patients a été stabilisé au moyen d'une dose orale d'aripiprazole de 10 à 30 mg par jour. La stabilisation était définie comme ayant l'ensemble des critères suivants pendant huit semaines consécutives : statut ambulatoire, score total à l'échelle PANSS ≤ 80 , score à l'échelle CGI-S ≤ 4 (modérément malade), et score à l'échelle CGI-SS ≤ 2 (légèrement suicidaire) dans la partie 1 et ≤ 5 (aggravation minimale) dans la partie 2; et score de ≤ 4 à chacun des domaines suivants de l'échelle PANSS : désorganisation conceptuelle, méfiance, comportement d'origine hallucinatoire et troubles du cours de la pensée. Au total, 842 patients ont pris part à cette phase. La majorité des sujets qui ont été inscrits dans la phase de stabilisation avec traitement par voie orale étaient des hommes (518/842; 61,5 %) de race blanche (489/842; 58,1 %). L'âge moyen était de 40,8 ans (valeurs extrêmes : 18 et 60 ans). Le score total initial moyen à l'échelle PANSS était de 63,8 (valeurs extrêmes : 30 et 110). Les scores initiaux moyens aux échelles CGI-S (sévérité) et CGI-SS (sévérité des pensées suicidaires) étaient de 3,4 et de 1,0, respectivement.
- Phase contrôlée par agent actif à double insu

Six cent soixante-deux patients admissibles à la phase contrôlée avec agent actif à double insu d'une durée de 38 semaines ont été répartis de manière aléatoire selon un rapport 2:2:1 dans l'un des trois groupes de traitement suivants (double insu) : 1) ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg, 2) dose de stabilisation d'aripiprazole par voie orale entre 10-30 mg, ou 3) aripiprazole IM dépôt à 50 mg/25 mg. La dose d'aripiprazole IM dépôt à 50 mg/25 mg faisait office de faible dose pour l'évaluation de la sensibilité des mesures dans l'analyse de non-infériorité. Dans l'ensemble, les caractéristiques démographiques des sujets ayant fait l'objet de la répartition aléatoire étaient semblables à celles observées dans les phases précédentes; la plupart des sujets répartis de manière aléatoire étaient des hommes (406/662; 61,3 %) de race blanche (387/662; 58,5 %); l'âge moyen était de 41,2 ans (valeurs extrêmes : 18 et 60 ans). La sévérité initiale de la maladie était similaire dans les trois groupes de traitement. L'âge moyen au moment du diagnostic de schizophrénie était de 28,2 ans dans le groupe ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg, de 26,9 ans dans le groupe aripiprazole en comprimés par voie orale entre 10-30 mg et de 26,3 ans dans le groupe aripiprazole IM dépôt à 50 mg/25 mg. Le score total moyen à l'échelle PANSS au début de l'étude était de 58,0 dans le groupe ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg, de 56,6 dans le groupe aripiprazole en comprimés par voie orale entre 10-30 mg et de 56,1 dans le groupe aripiprazole IM dépôt à 50 mg/25 mg. Le score initial moyen à l'échelle CGI-S était de 3,1 dans les groupes ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg et aripiprazole en comprimés par voie orale entre 10-30 mg, et de 3,0 dans le groupe aripiprazole IM dépôt à 50 mg/25 mg. Le score initial moyen à l'échelle CGI-SS était de 1,0 dans les trois groupes de traitement.

Le paramètre d'efficacité principal était la proportion estimée de patients chez qui une rechute était imminente avant la fin de la semaine 26 de la phase à double insu contrôlée par un produit actif.

On estimait qu'une rechute était imminente en présence de n'importe lequel des quatre critères suivants :

- 1) Score à l'échelle CGI-I (*Clinical Global Impression of Improvement*) de ≥ 5 (aggravation minimale)

ET

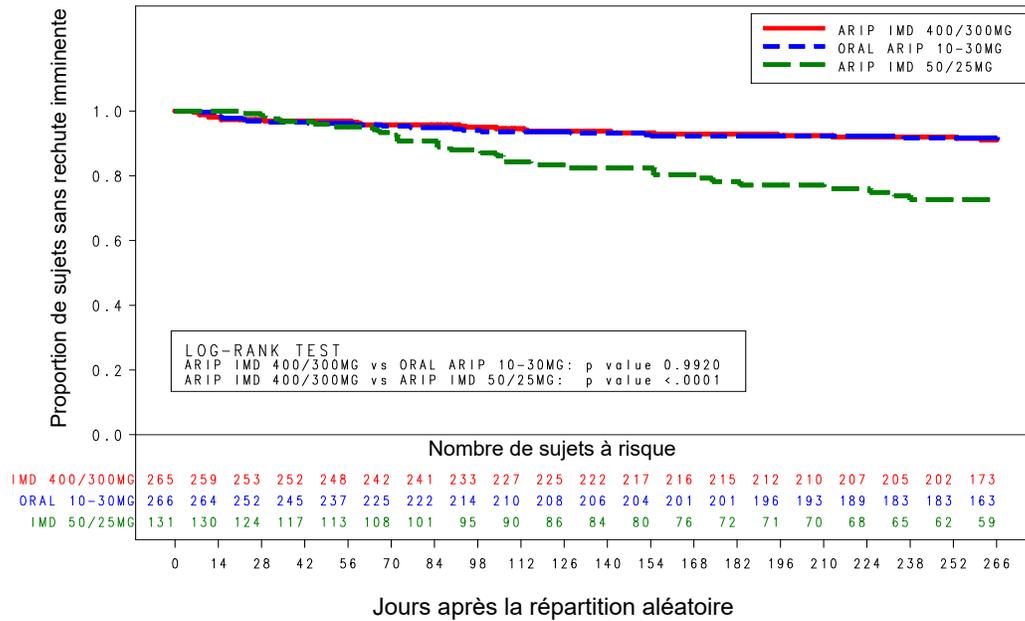
- augmentation du score à n'importe lequel des domaines suivants de l'échelle PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) (désorganisation conceptuelle, comportement d'origine hallucinatoire, méfiance et troubles du cours de la

- pensée) à > 4 avec augmentation absolue de ≥ 2 du score au domaine en question depuis la répartition aléatoire **OU**
- augmentation du score à n'importe lequel des domaines suivants de l'échelle PANSS (désorganisation conceptuelle, comportement d'origine hallucinatoire, méfiance et troubles du cours de la pensée) à > 4 et augmentation absolue ≥ 4 pour l'ensemble des quatre domaines de l'échelle PANSS (désorganisation conceptuelle, comportement d'origine hallucinatoire, méfiance et troubles du cours de la pensée) depuis la répartition aléatoire
- 2) Hospitalisation attribuable à une aggravation des symptômes psychotiques (y compris les programmes d'hospitalisation partielle), mais excluant l'hospitalisation pour des raisons psychosociales
 - 3) Score à l'échelle CGI-SS (*Clinical Global Impression of Severity of Suicide*) de 4 (gravement suicidaire) ou 5 (tentative de suicide) dans la partie 1 et/ou de 6 (forte aggravation) ou de 7 (très forte aggravation) dans la partie 2
 - 4) Comportement violent entraînant une automutilation, la blessure d'une autre personne ou des dommages matériels

La proportion estimée de patients chez qui une rechute était imminente avant la fin de la semaine 26 dans le groupe ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg était de 7,12 %, une proportion significativement plus faible sur le plan statistique que celle qui a été notée dans le groupe aripiprazole IM dépôt à 50 mg/25 mg (21,80 %; $p = 0,0006$). Ainsi, la supériorité d'ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg sur l'aripiprazole IM dépôt à 50 mg/25 mg a été établie, et la validité du protocole de l'étude a été confirmée. La proportion de sujets ayant satisfait au critère de stabilité lors de l'évaluation de la période à double insu contrôlée par placebo de l'étude était de 89,8 % (237/264) dans le groupe traité par ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg, comparativement à 75,2 % (97/129) dans le groupe aripiprazole IM dépôt à 50 mg/25 mg.

Les courbes de Kaplan-Meier du paramètre d'efficacité secondaire (temps écoulé entre la répartition aléatoire et l'imminence d'une rechute) au cours de la phase de traitement à double insu de 38 semaines par ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg, l'aripiprazole à 10-30 mg pour la voie orale et l'aripiprazole IM dépôt à 50 mg/25 mg sont présentées dans la Figure 19. Le groupe aripiprazole IM dépôt à 50 mg/25 mg affichait un risque de rechute 3,158 fois plus élevé que le groupe ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg (intervalle de confiance (IC) à 95 %, de 1,813 à 5,502). Comme on peut le voir ci-dessous, le temps écoulé avant qu'il y ait rechute imminente était significativement plus long dans le groupe ABILIFY MAINTENA que dans les autres groupes.

Figure 19 : Courbes de Kaplan-Meier – Temps écoulé avant l'exacerbation des symptômes psychotiques/une rechute imminente*



*ARIP IMD = ABILIFY MAINTENA; ORAL ARIP = aripiprazole à prise orale; IMD = IM dépôt

Le second essai (essai 2) était une étude contrôlée par placebo de 52 semaines menée à double insu avec répartition aléatoire et phase de sevrage auprès d'adultes qui avaient un diagnostic de schizophrénie tel que défini par les critères énumérés dans le DSM-IV-TR et présente depuis au moins trois ans au moment de la sélection et qui avaient des antécédents de rechute et/ou d'exacerbation des symptômes survenue lorsqu'ils ne prenaient pas de traitement antipsychotique. Cet essai comportait une phase de recrutement et les quatre phases de traitement suivantes :

- Phase de conversion orale de 4-6 semaines en mode ouvert pour les patients prenant des antipsychotiques autres que l'aripiprazole. Au total, 633 patients ont pris part à cette phase.
- Phase de stabilisation de l'aripiprazole à prise orale en mode ouvert (dose cible de 10 mg à 30 mg une fois par jour). Au total, 710 patients ont pris part à cette phase. Les patients étaient âgés de 18 à 60 ans (moyenne de 40 ans), et 60 % d'entre eux étaient des hommes. Le score total moyen à l'échelle PANSS était de 66 (valeurs extrêmes : 33 et 124). Le score moyen à l'échelle CGI-S était de 3,5 (légèrement à modérément malade). Avant de passer à la phase suivante, le patient devait être dans un état stable. La stabilisation était définie comme la présence de l'ensemble des critères suivants pendant quatre semaines consécutives : statut ambulatoire, score total à l'échelle PANSS ≤ 80 , score à l'échelle CGI-S ≤ 4 (modérément malade) et score à l'échelle CGI-SS ≤ 2 (légèrement suicidaire) dans la partie 1 et ≤ 5 (aggravation minimale) dans la partie 2; et score de ≤ 4 à chacun des domaines suivants de l'échelle PANSS : désorganisation conceptuelle, méfiance, comportement d'origine hallucinatoire et troubles du cours de la pensée.

- Phase de stabilisation non contrôlée d'au moins 12 semaines avec ABILIFY MAINTENA menée à simple insu (traitement par la dose de 400 mg d'ABILIFY MAINTENA administrée toutes les quatre semaines en concomitance avec de l'aripiprazole par voie orale [10 mg à 20 mg/jour] pour les deux premières semaines). La dose d'ABILIFY MAINTENA pouvait être réduite à 300 mg en cas d'effets indésirables. Au total, 576 patients ont pris part à cette phase. Le score total moyen à l'échelle PANSS était de 59 (valeurs extrêmes : 30 et 80) et le score moyen à l'échelle CGI-S était de 3,2 (légèrement malade). Avant de passer à la phase suivante, le patient devait être dans un état stable (voir la définition de « stabilisation » ci-dessus) pendant 12 semaines consécutives.
- Phase de sevrage contrôlée par placebo menée à double insu avec répartition aléatoire pour observer les rechutes (même définition que dans l'essai 1). Au total, 403 patients ont fait l'objet d'une répartition aléatoire selon un rapport 2:1 dans l'un des deux groupes suivants : ABILIFY MAINTENA à la même dose qu'à la fin de la phase de stabilisation (400 mg ou 300 mg toutes les quatre semaines) ou placebo. Les patients affichaient un score total moyen à l'échelle PANSS de 55 (valeurs extrêmes : 31 et 80) et un score à l'échelle CGI-S de 2,9 (légèrement malade) au début. La dose pouvait être augmentée et diminuée ou diminuée et augmentée une fois à l'intérieur de l'intervalle posologique de 300 à 400 mg.

Le protocole de l'étude comprenait deux analyses intérimaires prédéfinies de l'efficacité, dans le but de réduire au minimum l'exposition continue au placebo et le risque de rechute; la première analyse devait être effectuée après un accroissement de 50 % des 125 manifestations ciblées de rechute imminente (64 manifestations), tandis que la deuxième devait être faite après un accroissement de 75 % des manifestations (94 manifestations). Un comité de surveillance des données avait la responsabilité d'assurer une surveillance continue de l'innocuité et d'évaluer l'efficacité à partir des analyses intérimaires prédéfinies. L'étude a été interrompue avant la date prévue parce que la première analyse intérimaire prédéfinie a démontré la supériorité statistiquement significative d'ABILIFY MAINTENA sur le placebo IM pour ce qui est du temps écoulé avant une rechute imminente.

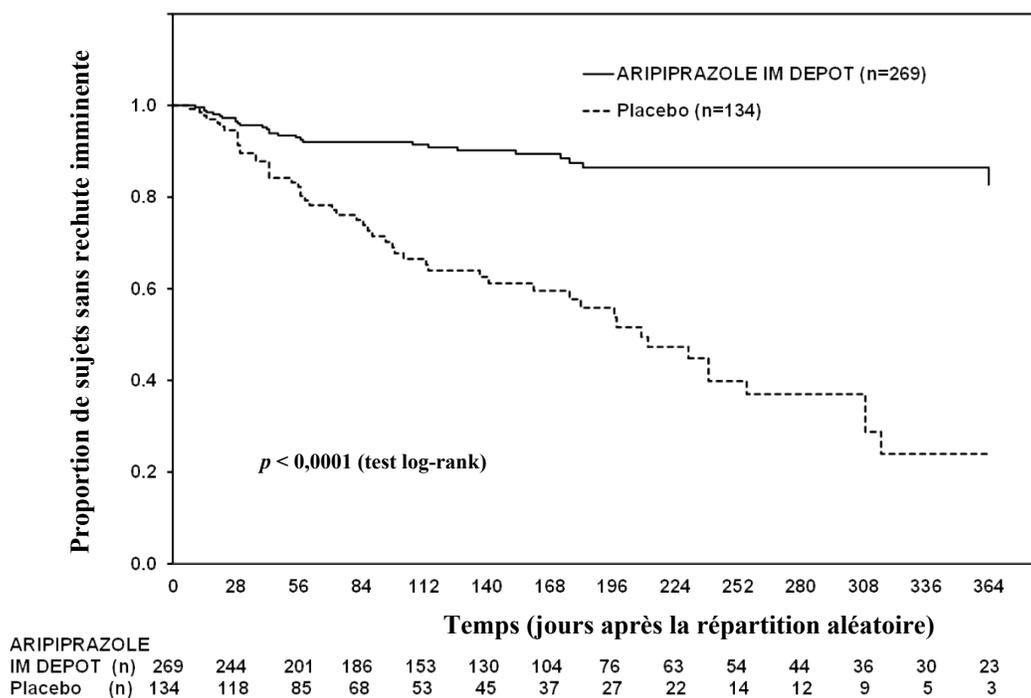
L'analyse d'efficacité finale comprenait 403 patients répartis de façon aléatoire et 80 épisodes « d'exacerbation de la psychose /de rechute imminente ». Dans cette analyse, le temps avant la rechute imminente était significativement plus long dans le groupe ABILIFY MAINTENA que dans le groupe placebo IM ($p < 0,0001$; test log-rank).

L'analyse intérimaire a donné des résultats comparables; la période précédant la rechute imminente a été significativement plus longue dans le groupe ABILIFY MAINTENA que dans le groupe placebo (test de Mantel-Haenszel, $p < 0,001$) et la fréquence de rechute, significativement plus basse dans le groupe recevant ABILIFY MAINTENA (9,6 %; 22 cas sur 230 sujets) plutôt que le placebo (36,8 %; 42 cas sur 114 sujets; rapport des risques instantanés de 4,72; IC à 95 % de 2,81 à 7,94).

Les courbes de Kaplan-Meier illustrant le temps écoulé entre la répartition aléatoire et l'imminence d'une rechute durant la phase de traitement à double insu pour le groupe ABILIFY MAINTENA et le groupe placebo sont présentées dans la Figure 20.

La fréquence du paramètre secondaire d'efficacité clé, soit la proportion de sujets ayant satisfait au critère d'imminence d'une rechute, était significativement moindre dans le groupe ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg (analyse intérimaire : 9,6 %; analyse finale : 10,0 %) que dans le groupe placebo (analyse intérimaire : 36,8 %; analyse finale : 39,6 %).

Figure 20. Courbes de Kaplan-Meier du temps écoulé avant l'exacerbation des symptômes psychotiques/une rechute imminente



Efficacité clinique dans le traitement d'entretien du trouble bipolaire de type 1

L'innocuité et l'efficacité d'ABILIFY MAINTENA comme traitement d'entretien chez les adultes de 18 à 65 ans atteints d'un trouble bipolaire de type 1 ont été démontrées par un essai multicentrique de 52 semaines, contrôlé par placebo, à répartition aléatoire et à double insu (essai 31-08-250), mené auprès de patients qui répondaient aux critères du DSM-IV-TR pour le trouble bipolaire de type 1 et chez qui un épisode maniaque était en cours au moment de l'admission à l'étude.

Cet essai comportait une phase de sélection et les quatre phases de traitement suivantes :

- Phase de conversion orale (de 4 à 6 semaines) pour que tous les sujets atteignent la dose initiale cible en monothérapie de 15 mg d'aripiprazole par voie orale. Au total, 466 patients ont pris part à cette phase.
- Phase de stabilisation avec traitement par voie orale (durée minimale de 2 semaines et durée maximale de 8 semaines) durant laquelle l'état des patients a été stabilisé au moyen d'une dose orale d'aripiprazole de 15 à 30 mg par jour. La stabilisation était définie comme la présence de l'ensemble des critères de stabilité suivants à l'une des visites prévues toutes les 2 semaines, qui rendait les patients admissibles à la phase de stabilisation par ABILIFY MAINTENA : statut ambulatoire, score total à l'échelle d'évaluation de la manie de Young (YMRS) ≤ 12 , score total à l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Åsberg (MADRS) ≤ 12 , absence d'idéation suicidaire active, l'idéation suicidaire active étant définie comme un score de 4 ou plus à l'élément 10 de l'échelle MADRS, OU une réponse « oui » à la question 4 ou 5 de l'échelle Columbia de la gravité du risque de suicide (C-SSRS). Au total, 632 patients ont pris

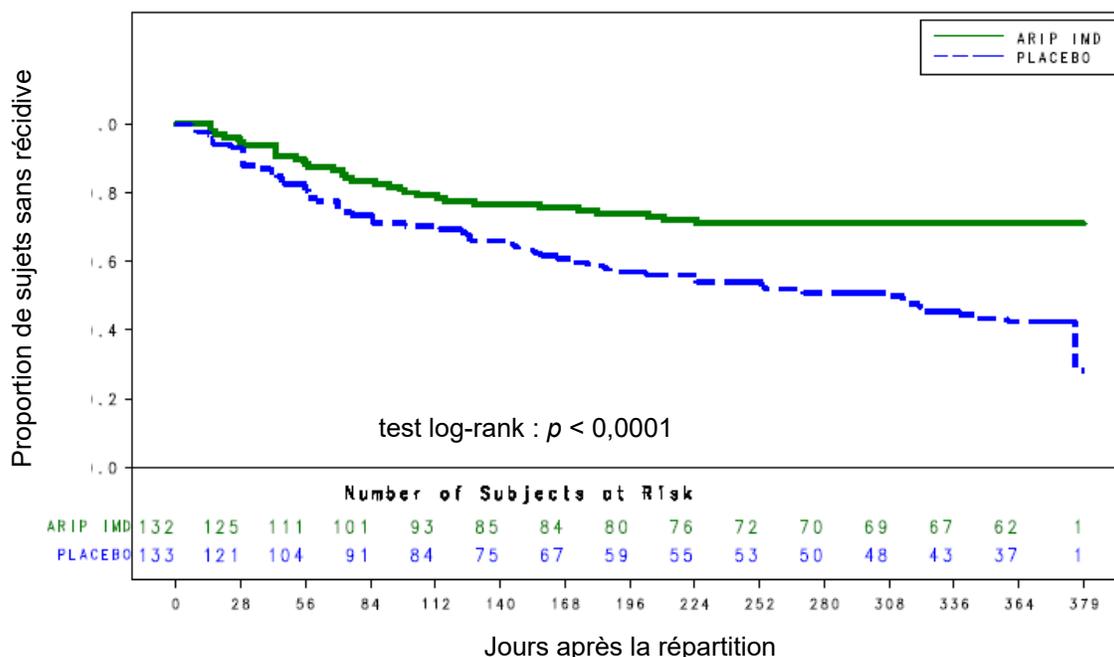
part à cette phase, parmi lesquels 265 patients ont accédé directement à la phase de stabilisation avec traitement par voie orale.

- Phase de stabilisation avec ABILIFY MAINTENA (durée minimale de 12 semaines et durée maximale de 28 semaines) durant laquelle l'état des patients a été stabilisé au moyen d'une dose de 400 ou de 300 mg d'ABILIFY MAINTENA, selon leur tolérance. L'administration d'aripiprazole par voie orale a été poursuivie durant les 2 premières semaines suivant l'injection afin de maintenir des concentrations plasmatiques thérapeutiques. La stabilisation a été définie par la présence de l'ensemble des critères suivants pendant 8 semaines consécutives : statut ambulatoire, score total YMRS ≤ 12 , score total MADRS ≤ 12 , absence d'idéation suicidaire active, l'idéation suicidaire active étant définie par un score de 4 ou plus à l'élément 10 de l'échelle MADRS, OU une réponse « oui » à la question 4 ou 5 de l'échelle C-SSRS. Au total, 425 patients ont pris part à cette phase. Le score total YMRS moyen initial était de 5,8 (valeurs extrêmes : 0 et 28). Le score total MADRS moyen au départ était de 3,7 (valeurs extrêmes : 0 et 28). Le score global CGI-BP-S moyen au départ était de 2,1 (valeurs extrêmes : 1 et 5). Les patients dont l'état demeurait stable pendant 8 semaines consécutives étaient soumis à la répartition aléatoire pour la phase de traitement à double insu contrôlé par placebo.
- Phase contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu (52 semaines). Deux cent soixante-six (266) patients admissibles à la phase contrôlée par placebo à double insu d'une durée de 52 semaines furent soumis à une répartition aléatoire, selon un rapport 1:1, à un traitement à double insu à la dose de stabilisation d'ABILIFY MAINTENA utilisée à la fin de la phase précédente, ou à un placebo. Durant cette phase, une seule réduction à une dose de 300 mg d'ABILIFY MAINTENA était permise à des fins de tolérabilité, et un seul retour à la dose initiale de 400 mg était autorisé, au besoin. Le score total YMRS moyen initial était de 2,9 et de 2,6 dans les groupes ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg et placebo, respectivement. Le score total MADRS moyen initial était de 3,0 et de 2,4 dans les groupes ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg et placebo, respectivement. Le score CGI-BP-S initial moyen était de 1,5 et de 1,4 dans les groupes ABILIFY MAINTENA à 400 mg/300 mg et placebo, respectivement.

Le paramètre d'efficacité principal de cet essai était le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la récurrence de tout épisode thymique pendant la phase contrôlée par placebo à double insu.

Le temps écoulé avant la récurrence de tout épisode thymique a été significativement plus long chez les sujets du groupe ABILIFY MAINTENA que chez les sujets du groupe placebo. Au total, 103 événements liés à la récurrence de tout épisode thymique ont été observés au cours de la phase de traitement à double insu : 35 pendant le traitement par ABILIFY MAINTENA et 68 pendant le traitement par le placebo (26,5 % vs 51,1 %, $p < 0,0001$). Le rapport de risque issu du modèle de risques proportionnels de Cox pour la comparaison d'ABILIFY MAINTENA au placebo a été de 0,451 (IC à 95 %, de 0,299 à 0,678), de sorte que les sujets du groupe ABILIFY MAINTENA couraient un risque de récurrence de tout épisode thymique qui était moins de la moitié du risque de récurrence observé chez les sujets du groupe placebo. La supériorité d'ABILIFY MAINTENA par rapport au placebo a donc été établie. Les courbes de Kaplan-Meier ci-dessous (Figure 21) illustrent l'analyse du paramètre d'efficacité principal.

Figure 21 : Courbes de Kaplan-Meier du temps écoulé avant la récurrence de tout épisode thymique



n = nombre de sujets à risque de récurrence de tout épisode thymique
 ARIP IMD = aripiprazole IM dépôt (ABILIFY MAINTENA)

En général, les résultats obtenus pour les paramètres secondaires et les autres paramètres d'efficacité corroborent ceux obtenus pour le paramètre d'efficacité principal.

L'administration d'un traitement d'entretien par ABILIFY MAINTENA à des adultes atteints d'un trouble bipolaire de type 1 a été évaluée dans le cadre d'un essai multicentrique ouvert de 52 semaines (n = 464; essai 31-08-252). Les résultats obtenus en matière d'innocuité et de tolérabilité corroborent ceux de l'étude à double insu contrôlée par placebo.

14.3 Études comparatives de biodisponibilité

Ne s'applique pas.

15 MICROBIOLOGIE

Ne s'applique pas.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Aripiprazole par voie intramusculaire

Le profil toxicologique de l'aripiprazole administré à des animaux de laboratoire par injection intramusculaire est généralement semblable à celui qu'on note après l'administration par voie orale d'une dose entraînant des concentrations plasmatiques similaires du médicament. Dans le cas de l'injection intramusculaire, cependant, des réactions tissulaires au site d'injection peuvent être observées : inflammation localisée, œdème, formation d'une croûte ou réaction contre le corps étranger qu'est le médicament injecté. Ces effets se sont résorbés

graduellement après l'arrêt des injections.

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 2000 mg/kg chez les singes, sans égard au sexe. Des signes cliniques caractéristiques d'une dépression du système nerveux central (SNC) induite pharmacologiquement et des effets indésirables extrapyramidaux ont été observés chez des sujets des 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 de l'aripiprazole administré de façon répétée par voie orale chez des rats a été évaluée dans le cadre d'une étude de 13 semaines (2, 6 ou 20 mg/kg/jour), d'une étude de 52 semaines (1, 3 ou 10 mg/kg/jour), d'une étude de 4 semaines (60 ou 100 mg/kg/jour) et d'une étude de 26 semaines (6 mois; 10, 30 ou 60 mg/kg/jour). La toxicité de l'aripiprazole administré de façon répétée par voie orale chez des singes a été évaluée dans le cadre d'une étude de 13 semaines (0,5, 1, 5 ou 25 mg/kg/jour), d'une étude de 52 semaines (0,5, 5 ou 25 mg/kg/jour) et d'une étude de 39 semaines (25, 50 ou 75 mg/kg/jour).

L'aripiprazole n'a pas causé de réaction toxique potentiellement mortelle lorsqu'il a été administré à des rats à des doses pouvant atteindre 60 mg/kg/jour pendant 6 mois ou à des singes à des doses pouvant atteindre 75 mg/kg/jour pendant 9 mois.

Les signes cliniques touchant le SNC observés chez les rats ont été les suivants : hypoactivité et ptose après l'administration du médicament, et hyperactivité avant l'administration du médicament aux doses de 30 et de 60 mg/kg/jour durant l'étude de 26 semaines. Des changements morphologiques reflétant une action pharmacologique exagérée ou considérés comme secondaires à des augmentations liées à la dose (femelles) ou des diminutions liées à la dose (mâles) des taux sériques de prolactine ont été observés au microscope dans l'hypophyse, les ovaires, le système reproducteur de la femelle, les glandes mammaires, les épидидymes et/ou les testicules. Ces changements comprennent l'atrophie du lobe intermédiaire de l'hypophyse, l'hyperplasie des glandes mammaires (femelles) ou l'atrophie des glandes mammaires (mâles), la mucification vaginale, la persistance du corps jaune ovarien, l'atrophie utérine, une atrophie testiculaire minime à modérée et une augmentation du nombre de cellules épithéliales germinales exfoliées dans les épидидymes. Les changements directs des organes cibles causés par le médicament étaient limités à une augmentation liée à la dose de l'incidence et/ou de la gravité de l'invasion des macrophages dans les alvéoles pulmonaires (histiocytose pulmonaire) à toutes les doses après 4 et 26 semaines et à une augmentation minime de l'accumulation de la lipofuscine (un pigment) dans le cortex surrénalien aux doses de 30 et de 60 mg/kg/jour et dans les ovaires à la dose de 60 mg/kg/jour après 26 semaines. De plus, une augmentation de l'incidence de l'inflammation de la glande ampullaire de la prostate a été observée aux doses de 30 et de 60 mg/kg/jour après 26 semaines. Tous les changements qui touchaient l'hypophyse, les organes reproducteurs et les glandes mammaires étaient réversibles. L'histiocytose pulmonaire était partiellement réversible. Lors de l'étude de toxicité de 52 semaines menée chez les rats, qui portait sur des doses inférieures à celles qui ont été administrées durant l'étude de toxicité de 26 semaines, la dose sans effet nocif observé a été

établie à 1 mg/kg/jour (femelles) et à 3 mg/kg/jour (mâles).

Chez les singes, les principaux signes touchant le SNC provoqués par le médicament (p. ex., atteinte de l'activité motrice, hyporéactivité, tremblements, catalepsie et posture anormale) ont surtout été présents durant la première ou les deux premières semaines de traitement; ils ont généralement été légers et transitoires à la dose de 5 mg/kg/jour, et leur incidence et leur gravité diminuaient avec la poursuite du traitement à la dose de 25 mg/kg/jour. Des signes similaires touchant le SNC ont été notés dans l'étude de toxicité de 39 semaines, principalement durant les quatre premières semaines à la dose de 25 mg/kg/jour, et tout au long de la période où les doses de 50 et de 75 mg/kg/jour ont été administrées. Aucun signe clinique potentiellement mortel n'est survenu durant l'administration de doses allant jusqu'à 75 mg/kg/jour pendant 39 semaines ou de doses de 25 mg/kg/jour pendant 52 semaines. Des sables biliaires (substance boueuse, matériel granulaire) ont été observés dans la bile à la dose de 25 mg/kg/jour après 13 semaines, et des sables biliaires ou des calculs biliaires dont l'incidence était liée à la dose ont été observés dans la vésicule biliaire à des doses \geq 25 mg/kg/jour dans les études de 39 et de 52 semaines. Des sables biliaires aux doses de 25 et de 125 mg/kg/jour, ainsi qu'un calcul biliaire à la dose de 125 mg/kg/jour, ont également été notés lors de l'étude de toxicité de quatre semaines. Une hépatolithiase focale minime a été observée dans le parenchyme sous-scapulaire (situé près de la vésicule biliaire) du foie chez deux singes qui ont reçu 50 mg/kg/jour et un singe qui a reçu 75 mg/kg/jour pendant 39 semaines. Il n'y a pas eu de corrélations avec des changements dans les résultats des épreuves de la fonction hépatique. Les sables biliaires et les calculs biliaires ont été considérés comme étant des conséquences de la concentration et de la précipitation de conjugués de sulfates, qui en raison de leur solubilité limitée, se précipitent dans la bile, ou de métabolites hydroxy de l'aripiprazole dans l'arbre biliaire terminal et la vésicule biliaire. Aucun autre organe cible de la toxicité n'a été noté chez les singes. Aucune des doses administrées n'a été associée à des signes de réaction toxique touchant d'autres organes cibles. Durant l'étude de toxicité de 13 semaines, les changements liés au médicament administré à la dose de 25 mg/kg/jour ont été réversibles ou se sont atténués durant la période de 4 semaines qui suivait l'administration de la dernière dose. Dans le cadre de l'étude de toxicité de 52 semaines menée chez les singes, durant laquelle les doses administrées ont été plus faibles que celles administrées durant l'étude de toxicité de 39 semaines, la dose sans effet nocif observé a été établie à 0,5 mg/kg/jour.

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 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 fondée sur la surface corporelle [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 rats 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). Une faible incidence de cas d'hernies diaphragmatiques a également été observée 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 et 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 (1, 3, et 10 fois la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée en mg/m²) d'aripiprazole au cours des périodes périnatale et postnatale (du jour 17 de la gestation au jour 21 de la période postpartum), 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 postpartum, 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 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 foetal 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-Dawley 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). De plus, 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, l'incidence des adénomes hypophysaires ainsi que des adénocarcinomes et des adénoacanthomes 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, l'incidence 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, l'incidence 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 de prolactine sériques 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 orale 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-Dawley (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 systémique 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 photophase 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.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

Ne s'applique pas.

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **ABILIFY MAINTENA^{MD}**
aripiprazole à libération prolongée
pour suspension injectable

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **ABILIFY MAINTENA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**ABILIFY MAINTENA**.

Mises en garde et précautions importantes

ABILIFY MAINTENA appartient à un groupe de médicaments appelés antipsychotiques atypiques. Ces médicaments ont été associés à une hausse du taux de mortalité lorsqu'administrés à des patients âgés atteints de démence (perte de mémoire et d'autres fonctions mentales).

Vous ne devez pas utiliser ABILIFY MAINTENA si vous êtes une personne âgée atteinte de démence.

Pourquoi ABILIFY MAINTENA est-il utilisé?

ABILIFY MAINTENA est utilisé pour le traitement de la schizophrénie chez les adultes. Les personnes atteintes de cette maladie n'ont pas toutes les mêmes symptômes. Les symptômes les plus courants de la schizophrénie peuvent comprendre les suivants :

- hallucinations (voir, ressentir, entendre ou sentir des choses qui n'existent pas);
- délire (croire des choses qui ne sont pas vraies);
- paranoïa (ne pas faire confiance aux autres ou avoir beaucoup de soupçons);
- évitement des membres de la famille et des amis ou désir d'être seul;
- sensation d'être déprimé, anxieux ou tendu.

ABILIFY MAINTENA est aussi utilisé pour le traitement du trouble bipolaire de type 1 chez les adultes. Un trouble bipolaire est une maladie qui entraîne des symptômes tels que :

- se sentir invincible, tout-puissant ou avoir une estime de soi exagérée;
- avoir des idées qui se bousculent au point de ne plus pouvoir suivre le cours de ses pensées;
- réagir exagérément à ce que l'on voit ou entend;
- mal interpréter les événements;
- agir très rapidement, parler très rapidement, trop fort ou plus que d'habitude;
- avoir besoin de peu de sommeil;
- manquer de jugement;

- être extrêmement irritable.

Comment ABILIFY MAINTENA agit-il?

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 (dopamine et sérotonine) dans le cerveau. Ce déséquilibre pourrait être la cause de certains des symptômes que vous ressentez. On ne sait pas non plus précisément comment ABILIFY MAINTENA agit, mais il semble corriger l'équilibre de ces substances chimiques.

Quels sont les ingrédients d'ABILIFY MAINTENA?

Ingrédient médicamenteux : aripiprazole

Ingrédients non médicamenteux : carmellose sodique, mannitol, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté et hydroxyde de sodium

ABILIFY MAINTENA est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Poudre pour suspension : 300 mg et 400 mg.

ABILIFY MAINTENA est offert en deux types de trousse :

- seringue à double compartiment préremplie à usage unique;
- fiole à usage unique.

Ne prenez pas ABILIFY MAINTENA si :

- vous ou la personne dont vous prenez soin êtes allergique à l'aripiprazole ou à l'un des ingrédients d'ABILIFY MAINTENA (voir la liste des ingrédients non médicamenteux).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ABILIFY MAINTENA, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous n'avez encore jamais pris ABILIFY® (comprimés d'aripiprazole);
- vous êtes atteint de diabète ou d'hyperglycémie (taux de sucre trop élevé dans le sang), ou avez des antécédents familiaux de diabète ou d'hyperglycémie. Votre médecin devrait mesurer votre taux de sucre sanguin avant de vous injecter la première dose d'ABILIFY MAINTENA et durant le traitement;
- vous avez déjà perdu connaissance ou avez eu des convulsions;
- vous avez des antécédents :
 - d'accident vasculaire cérébral (AVC)
 - d'accident ischémique transitoire ou mini AVC. Vous ou votre aidant/parent devez le dire à votre médecin si vous avez déjà subi un AVC ou un mini AVC.

Des médicaments comme ABILIFY MAINTENA peuvent augmenter le risque d'AVC ou de mini AVC chez les personnes âgées qui sont atteintes de démence.

- vous avez des antécédents ou des antécédents familiaux de :
 - problèmes cardiaques
 - avez une affection appelée « syndrome du QT long congénital » ou de « syndrome du QT long acquis »;
 - troubles du rythme cardiaque;
 - maladie cardiaque
- vous prenez des médicaments qui peuvent changer la façon dont votre cœur bat;
- vous souffrez d'hypertension (tension artérielle anormalement élevée), de tachycardie (cœur

qui bat trop vite) ou d'hypotension orthostatique (pression sanguine qui chute quand vous vous levez);

- vous êtes une personne âgée atteinte de démence (perte de mémoire et d'autres fonctions mentales);
- vous présentez des facteurs de risque de formation de caillots sanguins, tels que :
 - antécédents familiaux de caillots sanguins,
 - âge supérieur à 65 ans,
 - tabagisme,
 - embonpoint ou obésité,
 - chirurgie majeure récente (p. ex., remplacement de la hanche ou du genou),
 - immobilité due à un voyage en avion ou à une autre raison,
 - prise de contraceptifs oraux (« la pilule »);
- vous avez ou avez déjà eu un faible nombre de globules blancs;
- vous avez ou avez eu des secousses musculaires irrégulières et involontaires, particulièrement dans le visage (dyskinésie tardive);
- vous consommez de l'alcool ou faites usage de drogues à des fins récréatives;
- vous avez déjà fait un usage abusif de médicaments;
- vous avez déjà été un joueur compulsif ou avez déjà eu des troubles liés à l'incapacité de contrôler vos impulsions (envie irrésistible de jouer, de dépenser de l'argent ou de manger, ou d'autres envies pressantes);
- vous avez des antécédents ou vous êtes exposé à un risque d'apnée du sommeil (trouble du sommeil caractérisé par des interruptions de la respiration durant le sommeil);
- vous avez d'autres problèmes de santé, notamment des problèmes qui pourraient vous empêcher de recevoir des injections dans le bras ou les fesses;
- vous avez moins de 18 ans ou plus de 65 ans;
- vous êtes enceinte, croyez l'être ou prévoyez le devenir. On ne sait pas si ABILIFY MAINTENA est nocif pour l'enfant à naître;
- vous allaitez ou vous avez l'intention de le faire. ABILIFY MAINTENA peut être excrété dans le lait maternel et causer du tort à votre bébé. Si vous ou le patient dont vous prenez soin avez un bébé et recevez ABILIFY MAINTENA, demandez au médecin de vous conseiller sur la meilleure façon de nourrir ce bébé.

Autres mises en garde à connaître :

Comportement autodestructeur : Si jamais il vous arrive de penser à vous faire mal ou à vous suicider, communiquez avec votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital **sans délai**. Il serait peut-être utile d'informer un parent ou un ami proche que vous êtes dépressif, ou souffrez d'un autre trouble mental. Faites-lui lire le présent feuillet. Vous pourriez demander à cette personne de vous le dire si :

- elle croit que votre dépression ou trouble mental s'est aggravé, ou si
- elle s'inquiète de changements dans votre comportement.

Comportements complexes liés au sommeil : Lorsque vous prenez des médicaments tels qu'ABILIFY MAINTENA, vous pourriez vous lever la nuit sans être complètement réveillé et faire des choses sans en avoir conscience, comme :

- être somnambule,
- manger.

Le matin suivant, vous pourriez ne pas vous souvenir de ce que vous avez fait pendant la nuit.

Comportements impulsifs : Les comportements suivants peuvent s'observer chez certaines personnes qui prennent ABILIFY MAINTENA :

- hypersexualité (comportement sexuel incontrôlable ou déplacé);
- envies irrésistibles de jouer, de dépenser de l'argent, de manger ou autres envies, aggravation de telles envies ou apparition de nouvelles envies pressantes.

Si vos proches ou vous-même constatez que vous avez de tels comportements, informez-en votre médecin **immédiatement**.

Effets sur le nouveau-né : Dans certains cas, les nouveau-nés dont la mère a pris ABILIFY MAINTENA pendant la grossesse ont eu des symptômes graves qui ont nécessité l'hospitalisation. Parfois, les symptômes disparaissent spontanément. Cependant, vous devez être prêt à consulter un médecin de toute urgence pour votre nouveau-né :

- s'il a de la difficulté à respirer,
- s'il dort trop,
- si ses muscles sont raides ou au contraire très détendus (comme une poupée de chiffon),
- s'il tremble,
- si vous avez de la difficulté à le nourrir.

Chutes : Les symptômes suivants ont été signalés avec l'utilisation d'antipsychotiques :

- somnolence (envie de dormir),
- chute de la tension artérielle lors du passage de la position assise ou couchée à la position debout,
- troubles de la vision et de la parole.

Ces effets, qui peuvent être aggravés par certains médicaments, certaines maladies ou certains états, sont susceptibles d'entraîner des chutes qui peuvent causer des fractures ou d'autres types de blessures.

Formes graves de réactions cutanées : De très rares cas d'éruption cutanée d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux (DRESS) ont été rapportés chez des patients traités par ABILIFY MAINTENA. Quelques cas d'autres réactions cutanées, telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), qui risquent d'être graves ou de mettre la vie en danger ont été signalés chez des patients traités par des antipsychotiques atypiques.

Cette réaction cutanée peut s'étendre à la bouche, aux lèvres, au visage, aux mains, au tronc (torse), aux bras et aux jambes. Communiquez **immédiatement** avec votre professionnel de la santé si vous ou le patient dont vous prenez soin présentez les symptômes suivants à quelque moment que ce soit pendant le traitement par ABILIFY MAINTENA :

- fièvre;
- éruption cutanée grave;
- cloques ou desquamation (peau qui pèle);
- visage enflé;
- ganglions lymphatiques enflés;
- sensation d'avoir la grippe;
- peau ou yeux jaunes;
- essoufflement;
- jambes enflées;
- toux sèche;

- douleur ou gêne dans la poitrine;
- soif;
- besoin moins fréquent d'uriner, diminution de la quantité d'urine ou urine foncée.

Déshydratation et chaleur excessive : Il est important de ne pas avoir trop chaud ou de ne pas devenir déshydraté pendant que vous prenez ABILIFY MAINTENA.

- Ne faites pas trop d'exercice.
- Par temps chaud, restez si possible à l'intérieur dans un endroit frais.
- Ne vous exposez pas au soleil.
- Ne portez pas trop de vêtements ou des vêtements trop chauds.
- Buvez beaucoup d'eau.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) : Le SMN est une maladie potentiellement mortelle qui a été signalée avec l'utilisation d'antipsychotiques comme ABILIFY MAINTENA.

Les symptômes comprennent les suivants :

- raideur musculaire marquée ou absence de flexibilité accompagnées d'une forte fièvre;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers;
- transpiration;
- confusion ou altération de la conscience.

Prise de poids : Votre médecin devrait vous peser, vous ou le patient dont vous prenez soin, avant le début du traitement par ABILIFY MAINTENA et continuer à surveiller votre poids ou celui du patient dont vous prenez soin tant que durera le traitement par ABILIFY MAINTENA.

Conduire et faire fonctionner des machines : Vous ou la personne dont vous prenez soin devez éviter de conduire une voiture ou de faire fonctionner une machine avant de bien connaître les effets d'ABILIFY MAINTENA sur les facultés mentales. Les effets suivants surviennent chez certaines personnes :

- altération du jugement, de la pensée et des habiletés motrices,
- somnolence,
- sensation de tête légère (surtout lors du passage de la position assise à la position debout),
- évanouissement possible.

Analyses sanguines : Le médecin devrait demander des analyses sanguines avant et pendant toute la durée du traitement par ABILIFY MAINTENA. Ces analyses sanguines permettront de surveiller :

- la glycémie,
- les taux de cholestérol,
- le taux de triglycérides,
- le nombre de globules blancs.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ABILIFY MAINTENA :

- kétoconazole, un médicament utilisé pour traiter les infections fongiques;

- quinidine, un médicament utilisé pour traiter les anomalies du rythme cardiaque;
- paroxétine ou fluoxétine, des médicaments utilisés pour traiter la dépression;
- carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital ou primidone, des médicaments utilisés pour traiter les convulsions;
- rifampicine, un médicament utilisé pour traiter la tuberculose;
- rifabutine, éfavirenz ou névirapine, des médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH;
- médicaments utilisés pour faire baisser la tension artérielle;
- millepertuis;
- alcool. Les effets de l'alcool peuvent être amplifiés si vous buvez pendant que vous prenez ABILIFY MAINTENA. **NE** prenez **PAS** d'alcool pendant votre traitement par ABILIFY MAINTENA.

Pendant le traitement par ABILIFY MAINTENA, prenez/donnez d'autres médicaments seulement si votre médecin ou le médecin du patient dont vous prenez soin vous dit de le faire.

Comment ABILIFY MAINTENA est administré :

ABILIFY MAINTENA est un médicament à longue durée d'action. Autrement dit, il n'a pas besoin d'être injecté tous les jours. Un professionnel de la santé vous l'injectera **une fois par mois** dans un muscle de la partie supérieure du bras (deltoïde) ou dans une fesse.

Il y a 2 façons possibles d'amorcer un traitement par ABILIFY MAINTENA. Votre médecin choisira celle qui vous convient.

- **Avec 1 seule injection :** Vous devrez continuer à prendre votre aripiprazole ou un autre antipsychotique par voie orale tous les jours pendant les 14 jours qui suivront cette injection. De cette façon, votre sang contiendra suffisamment d'antipsychotique jusqu'à votre prochaine injection. Votre médecin vous indiquera la dose d'antipsychotique à prendre par voie orale pendant ces 14 jours.
- **Avec 2 injections :** Ce jour-là, il vous suffira de prendre une seule dose de 20 mg d'aripiprazole par voie orale.

Informez tous les médecins, dentistes, infirmières et pharmaciens que vous consultez que vous ou le patient dont vous prenez soin utilisez ABILIFY MAINTENA.

Dose habituelle chez l'adulte : Une fois la première injection d'ABILIFY MAINTENA administrée, la dose habituelle est de 400 mg une fois par mois.

Surdosage :

Si vous croyez avoir reçu trop d'ABILIFY MAINTENA, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Les signes d'un surdosage comprennent les suivants :

- augmentation de la tension artérielle;
- fatigue;
- envie de dormir;
- accélération de la fréquence cardiaque;

- nausées;
- vomissements;
- diarrhée.

Dose oubliée :

Vous ou le patient dont vous prenez soin ne devez pas sauter de dose d'ABILIFY MAINTENA.

Si une dose est manquée, appelez votre médecin **immédiatement** pour lui demander ce que vous devez faire par la suite.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ABILIFY MAINTENA?

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ABILIFY MAINTENA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, informez-en votre professionnel de la santé.

Avertissez votre médecin si vous ou le patient dont vous prenez soin remarquez des symptômes inquiétants, même si vous croyez qu'ils ne sont pas liés au médicament. **Si l'un ou l'autre de ces effets vous incommode de façon importante, parlez-en à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.**

Les effets secondaires possibles sont les suivants :

- insomnie;
- variation du poids (gain ou perte);
- impression d'agitation (acathésie);
- maux de tête;
- anxiété;
- rhume;
- douleur au site d'injection;
- somnolence;
- diarrhée, nausées et vomissements;
- besoin urgent de jouer à des jeux de hasard, de dépenser de l'argent, de manger (boulimie) ou d'autres envies irrésistibles (nouvellement apparues ou d'intensité accrue);
- tremblements;
- mouvements anormaux;
- étourdissements;
- augmentation des taux de gras (cholestérol et triglycérides) dans le sang;
- hoquet;
- difficulté à parler;
- transpiration excessive;
- perte de cheveux;
- augmentation des taux d'enzymes hépatiques (du foie) dans le sang;
- inflammation du foie;
- perte de conscience et contractions musculaires violentes (crise de grand mal);
- apnée du sommeil (trouble du sommeil caractérisé par des interruptions de la respiration durant le sommeil);
- somnambulisme et manger durant son sommeil (troubles alimentaires liés au sommeil).

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Fréquent Éruption cutanée isolée	X		
Constipation	X		
Peu fréquent Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, maux de cœur et vomissements; urticaire ou éruption cutanée; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			X
Dyskinésie tardive : secousses musculaires ou mouvement inhabituel/anormal du visage ou de la langue ou d'autres parties du corps		X	
Accident vasculaire cérébral et accident ischémique transitoire : apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse d'un bras, d'une jambe ou du visage, surtout s'ils touchent un seul côté du corps; confusion soudaine, difficulté soudaine à parler ou à comprendre les autres; difficulté soudaine à marcher ou perte soudaine d'équilibre ou de coordination; sensation d'étourdissements ou mal de tête intense sans cause connue apparaissant soudainement			X
Convulsions : perte de connaissance accompagnée de tremblements incontrôlables			X
Priapisme : érection prolongée (plus de 4 heures) et douloureuse du pénis			X
Caillot de sang : enflure, douleur et rougeur du bras ou de la jambe qui peuvent être chauds au toucher. Une douleur à la poitrine, une difficulté à respirer et des palpitations peuvent apparaître soudainement.		X	

Syndrome malin des neuroleptiques : raideur musculaire grave ou absence de flexibilité accompagnées d'une forte fièvre, de battements cardiaques rapides ou irréguliers, de transpiration, de confusion ou d'altération de la conscience			X
Hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) : augmentation de la soif, besoin plus fréquent d'uriner, peau sèche, maux de tête, vision trouble et fatigue	X		
Leucopénie (diminution du nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes grippaux		X	
Dystonie : contractions des muscles qui sont incontrôlables et peuvent toucher la posture ou le visage, y compris les yeux, la bouche, la langue ou la mâchoire, serrement dans la gorge, difficulté à avaler ou à respirer pouvant mener à l'étouffement		X	
Hypotension (tension artérielle basse) : étourdissements, évanouissement, vertiges, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (peuvent se produire lors du passage à la position debout à partir de la position assise ou couchée)	X		
Réactions cutanées graves : fièvre, éruption cutanée grave, enflure des ganglions lymphatiques, symptômes semblables à ceux de la grippe, cloques et desquamation de la peau (peau qui pèle) pouvant apparaître à l'intérieur ou autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales, et s'étendre aux autres régions du corps, enflure du visage ou des jambes, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou malaise à la poitrine, sensation de soif, besoin moins fréquent d'uriner, diminution du volume d'urine ou urine foncée			X
Syndrome des jambes sans repos :	X		

<p>besoin incontrôlable de bouger les jambes, qui survient généralement le soir ou la nuit, lorsqu'une personne est assise ou couchée</p>			
---	--	--	--

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

<p>Déclaration des effets secondaires</p> <p>Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou en • Téléphonant sans frais 1-866-234-2345. <p><i>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.</i></p>

Entreposage :

- Seringue à double compartiment : Conserver à une température se situant entre 15 et 30 °C. Ne pas congeler. Conserver la seringue à l'abri de la lumière dans son emballage d'origine jusqu'au moment de son utilisation.
- Fiole : Conserver à une température se situant entre 15 et 30 °C.

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

Pour en savoir davantage au sujet d'ABILIFY MAINTENA, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.otsukacanada.com, ou en téléphonant le 1-877-341-9245.

Le présent dépliant a été rédigé par Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

Dernière révision : 2 mars 2021

ABILIFY MAINTENA est une marque de commerce d'Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., utilisée sous licence par Otsuka Canada Pharmaceutique.