

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

<sup>Pr</sup>**VRAYLAR**<sup>®</sup>

gélules de cariprazine

gélules, cariprazine (sous forme de chlorhydrate de cariprazine) à 1,5 mg, à 3 mg, à 4,5 mg et à 6 mg, voie orale

Code ATC : N05AX15

Antipsychotique

Corporation AbbVie  
8401, route Transcanadienne  
Saint-Laurent (Québec)  
H4S 1Z1

Date d'autorisation initiale :  
22 avril 2022

Date de révision :  
6 mars 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 271975

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques, <a href="#">Femmes aptes à procréer</a>	mars 2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <a href="#">Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes</a>	mars 2024

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	6
4.4 Administration .....	8
4.5 Dose omise .....	8
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>10</b>
7.1 Populations particulières .....	18
7.1.1 Femmes enceintes .....	18
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	19
7.1.3 Enfants.....	19
7.1.4 Personnes âgées .....	19
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>20</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	20

8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....	20
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	33
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	34
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation .....	34
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>34</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves .....	34
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	35
9.3	Interactions médicament-comportement .....	35
9.4	Interactions médicament-médicament .....	35
9.5	Interactions médicament-aliment .....	37
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	38
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	38
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>38</b>
10.1	Mode d'action .....	38
10.2	Pharmacodynamie .....	38
10.3	Pharmacocinétique .....	40
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>43</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>43</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>44</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>44</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>45</b>
14.1	Études cliniques par indication.....	45
	Schizophrénie .....	45
	Manie bipolaire .....	51
	Dépression bipolaire .....	54
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>57</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>57</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>	<b>60</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

#### Schizophrénie

VRAYLAR (cariprazine) est indiqué pour :

- le traitement de la schizophrénie chez les adultes.

Des études cliniques comparatives ont montré que l'administration de VRAYLAR était associée à une atténuation des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie.

#### Trouble bipolaire de type I

VRAYLAR est indiqué en monothérapie pour :

- les épisodes maniaques (manie bipolaire) : traitement de courte durée des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I chez les adultes, et
- les épisodes dépressifs (dépression bipolaire) : traitement de courte durée des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I chez les adultes.

L'efficacité de VRAYLAR pour le traitement à long terme n'a pas été évaluée de façon systématique dans le cadre d'études comparatives sur la manie bipolaire et la dépression bipolaire (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Le médecin qui choisit d'utiliser VRAYLAR pour des périodes prolongées doit réévaluer périodiquement l'utilité de ce traitement à long terme au cas par cas.

#### 1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

#### 1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : VRAYLAR n'est pas indiqué chez les personnes âgées atteintes de démence.

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#). L'innocuité et l'efficacité de VRAYLAR n'ont pas été systématiquement évaluées chez des patients de 65 ans ou plus. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on traite des personnes âgées. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

VRAYLAR est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à la cariprazine, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- en concomitance avec des inhibiteurs puissants ou modérés de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#) et [9.5 Interactions médicament-aliment](#). Compte tenu de l'élimination lente de la cariprazine et de ses métabolites, il faut attendre au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement par VRAYLAR avant d'amorcer un traitement par des inhibiteurs puissants ou modérés de la CYP3A4.

- en concomitance avec des inducteurs puissants ou modérés de la CYP3A4. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#) et [9.6 Interactions médicament-plante médicinale](#).

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

##### Mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence

Le risque de décès chez les patients âgés atteints de démence et traités par des antipsychotiques atypiques est plus élevé que chez ceux recevant un placebo. L'analyse des résultats de 13 études comparatives avec placebo portant sur divers antipsychotiques atypiques (durée modale de 10 semaines) administrés à de tels patients a révélé que le taux de mortalité était, en moyenne, 1,6 fois plus élevé chez les patients recevant le médicament. Bien que les causes du décès aient été variées, la plupart des décès étaient d'origine cardiovasculaire (p. ex., insuffisance cardiaque ou mort subite) ou infectieuse (p. ex., pneumonie). Voir [7.1.4 Personnes âgées](#). VRAYLAR n'est pas approuvé pour le traitement des patients atteints de psychose liée à la démence.

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

Étant donné la longue demi-vie de la cariprazine et de ses métabolites actifs, un ajustement de la dose ne se reflétera pas pleinement sur les concentrations plasmatiques avant plusieurs semaines. Les prescripteurs doivent surveiller l'apparition d'effets indésirables et la réponse au traitement pendant plusieurs semaines après l'instauration du traitement par VRAYLAR et après chaque ajustement de la dose chez les patients. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#).

Avant le début du traitement par VRAYLAR, les évaluations suivantes doivent être effectuées pour déterminer si VRAYLAR convient au patient et orienter le traitement du patient.

Effets cardiaques :

- Les patients présentant une hypertension artérielle préexistante et toute autre maladie cardiovasculaire doivent être traités et leur état stabilisé avant de commencer le traitement par VRAYLAR. Leur tension artérielle doit être surveillée. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#).

Effets hématologiques :

- Il faut réaliser un hémogramme chez les patients ayant des antécédents de faible numération leucocytaire ou de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse cliniquement significatives. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique](#).

Effets endocriniens et métaboliques :

- La glycémie, le profil lipidique et le poids doivent être évalués au début du traitement. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#).

Effets hépatiques :

- Les taux de transaminases et de bilirubine totale doivent être mesurés en cas d'anomalie de la fonction hépatique confirmée ou soupçonnée. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire](#); [8.2 Effets indésirables observés au cours des études](#)

[cliniques](#); [8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques](#);  
[8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#).

Effets ophtalmologiques :

- Les patients doivent passer un examen ophtalmologique avant ou peu après l'instauration du traitement par VRAYLAR. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Fonction visuelle](#).

**Femmes aptes à procréer :**

- Il faut conseiller aux femmes aptes à procréer d'utiliser des méthodes de contraception très efficaces pour éviter de devenir enceintes pendant le traitement par VRAYLAR et durant au moins 12 semaines après la fin du traitement. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#).

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- **Schizophrénie**

La dose de départ de VRAYLAR est de 1,5 mg 1 fois par jour. La dose cible de VRAYLAR recommandée est de 1,5 mg à 6 mg 1 fois par jour. Selon la réponse clinique et la tolérance du patient au médicament, la dose peut être augmentée graduellement par paliers de 1,5 mg. La dose maximale recommandée est de 6 mg 1 fois par jour. Les patients doivent être traités à la dose efficace la plus faible permettant une tolérabilité et une réponse clinique optimales. Il faut réévaluer périodiquement le traitement pour déterminer s'il est nécessaire de le poursuivre et si la dose administrée est toujours la bonne.

Dans les études cliniques comparatives de courte durée, les doses supérieures à 6 mg/jour ne procuraient pas une efficacité accrue suffisante pour contrebalancer les effets indésirables liés à la dose apparus en cours de traitement.

- **Manie bipolaire (épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I)**

Les doses recommandées de VRAYLAR vont de 1,5 mg à 6 mg 1 fois par jour. La dose de départ de VRAYLAR est de 1,5 mg et peut ensuite être augmentée par paliers de 1,5 mg en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient au médicament. La dose efficace la plus faible doit être utilisée. La dose maximale recommandée est de 6 mg 1 fois par jour.

- **Dépression bipolaire (épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I)**

La dose recommandée de VRAYLAR est de 1,5 mg 1 fois par jour. Selon la réponse clinique et la tolérance du patient au médicament, la dose peut être augmentée à 3 mg 1 fois par jour le 15<sup>e</sup> jour. La dose efficace la plus faible doit être utilisée. La dose maximale recommandée est de 3 mg 1 fois par jour.

	Dose de départ	Dose quotidienne recommandée
Schizophrénie <sup>1</sup>	1,5 mg	1,5 mg à 6 mg
Manie bipolaire <sup>1</sup>	1,5 mg	1,5 mg à 6 mg
Dépression bipolaire <sup>2</sup>	1,5 mg	1,5 mg ou 3 mg

1. Les doses supérieures à 6 mg/jour ne procuraient pas une efficacité accrue dans les cas de schizophrénie ou de manie bipolaire.  
2. Les doses supérieures 3 mg/jour n'ont pas été évaluées pour la dépression bipolaire.

Voir aussi 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, [Populations particulières](#).

- **Populations particulières**

- Enfants (< 18 ans) :

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

- Personnes âgées (> 65 ans) :

VRAYLAR n'est pas indiqué chez les personnes âgées atteintes de démence. Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#).

L'innocuité et l'efficacité de VRAYLAR chez les patients âgés de 65 ans ou plus n'ont pas été établies. De façon générale, il faut faire preuve de prudence au moment d'établir la posologie chez un patient âgé et entreprendre le traitement à la dose la plus faible de l'éventail posologique, étant donné la fréquence plus élevée d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, de maladie concomitante ou de traitements médicamenteux concomitants dans cette population (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

- Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Aucun ajustement de la posologie de VRAYLAR n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (score de Child-Pugh de 5 à 9).

VRAYLAR doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance hépatique modérée.

L'utilisation de VRAYLAR n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (score de Child-Pugh de 10 à 15). VRAYLAR n'a pas été évalué dans cette population de patients. Voir [10.3 Pharmacocinétique](#).

- Patients atteints d'insuffisance rénale :

Aucun ajustement de la posologie de VRAYLAR n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine  $\geq 30$  mL/minute). L'utilisation de VRAYLAR n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine  $< 30$  mL/minute). VRAYLAR n'a pas été évalué dans cette population de patients.

- Administration concomitante d'inhibiteurs et d'inducteurs de la CYP3A4 :

La CYP3A4 est responsable de la formation et de l'élimination des principaux métabolites actifs de la cariprazine.

L'administration concomitante de VRAYLAR et d'inhibiteurs puissants ou modérés de la CYP3A4 ou d'inducteurs puissants ou modérés de la CYP3A4 est contre-indiquée. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [9.4 Interactions médicament-médicament](#); [9.5 Interactions médicament-aliment](#); [9.6 Interactions médicament-plante médicinale](#).

Administrer VRAYLAR avec prudence aux patients qui prennent de façon concomitante un inhibiteur faible de la CYP3A4 (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

- Autres populations particulières :

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en fonction de la race; cependant, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre des doses supérieures à 4,5 mg à des patients ayant un faible poids corporel (63 kg ou moins). Voir [10.3 Pharmacocinétique](#).

- Patients qui fument :

Aucun ajustement de la posologie de VRAYLAR n'est nécessaire chez les patients qui fument. Voir [9.3 Interactions médicament-comportement](#).

- **Arrêt du traitement**

Aucune donnée n'est recueillie systématiquement sur le passage de VRAYLAR à d'autres antipsychotiques, le passage d'autres antipsychotiques à VRAYLAR ou l'administration concomitante d'autres antipsychotiques.

Lors du passage d'un autre antipsychotique à VRAYLAR, on doit envisager l'ajustement posologique graduel simultané des deux médicaments, qui consiste à cesser graduellement la prise du médicament précédent pendant l'instauration du traitement par VRAYLAR.

Lors du passage de VRAYLAR à un autre antipsychotique, le traitement par le nouvel antipsychotique doit être instauré à la dose la plus faible pendant l'arrêt du traitement par la cariprazine. Suivant l'arrêt du traitement par VRAYLAR, la diminution des concentrations plasmatiques du principe actif et de ses métabolites peut ne pas se refléter immédiatement sur les symptômes cliniques du patient; les concentrations plasmatiques de la cariprazine et de ses métabolites actifs diminueront de moitié en 1 semaine environ. Voir [10.3 Pharmacocinétique](#).

Dans tous les cas, la période durant laquelle les deux antipsychotiques sont administrés simultanément doit être réduite au minimum.

#### **4.4 Administration**

VRAYLAR est administré par voie orale 1 fois par jour et peut être pris avec ou sans nourriture (voir [9.5 Interactions médicament-aliment](#)).

#### **4.5 Dose omise**

S'il ne s'est écoulé que quelques heures depuis le moment où le patient a omis de prendre une dose, il doit prendre cette dose aussitôt qu'il se rend compte de son omission. Si une bonne partie de la journée s'est écoulée, le patient doit attendre et prendre la prochaine dose au moment prévu. Il faut aviser le patient de ne pas prendre 2 doses de VRAYLAR simultanément.

### **5 SURDOSAGE**

#### **Expérience chez l'humain**

Durant les études cliniques précommercialisation sur VRAYLAR menées chez environ 5 000 patients ou sujets en bonne santé, un surdosage accidentel et aigu (48 mg/jour) a été signalé chez un patient. Ce patient a présenté une orthostasie et une sédation. Il s'est complètement rétabli le jour même.

## Prise en charge d'un surdosage

Il n'y a pas d'antidote connu à VRAYLAR. Dans le cadre de la prise en charge d'un surdosage, appliquer les mesures de soutien, y compris une surveillance médicale étroite et une surveillance par électrocardiographie continue. Il faut envisager la possibilité de surdoses de médicaments multiples.

Pour la prise en charge d'une surdose présumée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Gélule à 1,5 mg	Gélatine, stéarate de magnésium, amidon pré-gélatinisé et dioxyde de titane. 3 mg et 4,5 mg : bleu brillant FCF, rouge allura, oxyde de fer jaune 6 mg : oxyde de fer noir, bleu brillant FCF, érythrosine Encre d'imprimerie : 1,5 mg, 3 mg et 6 mg : oxyde de fer noir, propylèneglycol, gomme laque 4,5 mg : povidone, propylèneglycol, gomme laque, hydroxyde de sodium, dioxyde de titane
	Gélule à 3 mg	
	Gélule à 4,5 mg	
	Gélule à 6 mg	

Chaque gélule contient une poudre blanche à blanc cassé de chlorhydrate de cariprazine, qui équivaut à 1,5 mg, à 3 mg, à 4,5 mg ou à 6 mg de cariprazine base.

Gélule à 1,5 mg : gélule de taille n° « 4 », opaque, de couleur blanche portant l'inscription « FL 1.5 » en noir (impression radiale en mode rectifié) sur le corps.

Gélule à 3 mg : gélule de taille n° « 4 » composée d'un corps opaque de couleur blanche et d'une coiffe opaque de couleur verte à bleu-vert portant l'inscription « FL 3 » en noir (impression radiale en mode rectifié) sur le corps.

Gélule à 4,5 mg : gélule de taille n° « 4 », opaque, de couleur verte à bleu-vert portant l'inscription « FL 4.5 » en blanc (impression radiale en mode rectifié) sur le corps.

Gélule à 6 mg : gélule de taille n° « 3 » composée d'un corps opaque de couleur blanche et d'une coiffe opaque de couleur violette portant l'inscription « FL 6 » en noir (impression radiale en mode rectifié) sur le corps.

Conditionnement : VRAYLAR est offert dans les conditionnements suivants :

Flacon de 30 gélules : 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg et 6 mg

Échantillon pour médecin offert en plaquette alvéolée de 7 gélules : 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg et 6 mg.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

### Généralités

Régulation de la température corporelle :

Les antipsychotiques sont connus pour perturber la capacité de l'organisme à réduire la température corporelle centrale. La prudence s'impose au moment de prescrire VRAYLAR à des patients qui seront exposés à des conditions pouvant contribuer à l'élévation de la température corporelle centrale (p. ex., la pratique d'une activité physique intense, l'exposition à de fortes chaleurs, la prise concomitante de médicaments à action anticholinergique ou le fait d'être sujet à la déshydratation).

Chutes :

Les antipsychotiques atypiques, dont VRAYLAR, peuvent causer de la somnolence, de l'hypotension orthostatique, et de l'instabilité motrice et sensorielle, qui pourraient entraîner des chutes et, par conséquent, des fractures ou d'autres blessures. Chez les patients atteints de maladies ou d'autres problèmes de santé ou prenant des médicaments qui peuvent exacerber ces effets, il faut procéder à une évaluation exhaustive du risque de chutes lorsqu'on amorce un traitement antipsychotique et répéter périodiquement cette évaluation chez les patients qui suivent un traitement antipsychotique à long terme.

Effets indésirables tardifs :

Les premiers effets indésirables peuvent survenir plusieurs semaines après l'instauration du traitement par VRAYLAR, vraisemblablement parce que les concentrations plasmatiques de la cariprazine et ses principaux métabolites s'accumulent avec le temps. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des études de courte durée peut ne pas refléter les taux d'effets indésirables après de plus longues expositions au médicament. Voir [4.1 Considérations posologiques](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#).

Il faut surveiller l'apparition d'effets indésirables, y compris les symptômes extrapyramidaux ou l'akathisie, et la réponse du patient pendant plusieurs semaines après le début du traitement par VRAYLAR et après chaque augmentation de la dose. Il faut envisager de réduire la dose ou d'arrêter le traitement.

### Cancérogenèse et mutagenèse

Pour obtenir les données sur les animaux, voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

### Appareil cardiovasculaire

Hypertension artérielle et tachycardie :

La cariprazine peut causer de l'hypertension artérielle et de la tachycardie. Voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#); 10.2 Pharmacodynamie, [Hémodynamie et électrophysiologie cardiaque](#).

La tension artérielle doit être mesurée avant l'instauration du traitement par VRAYLAR et périodiquement tout au long du traitement. Une hypertension artérielle préexistante et toute autre maladie cardiovasculaire doivent être traitées et stabilisées avant le début du traitement par VRAYLAR.

Hypotension orthostatique et syncope :

Les antipsychotiques atypiques peuvent provoquer une hypotension orthostatique et une syncope. Les symptômes associés à l'hypotension orthostatique peuvent comprendre des étourdissements, une sensation de tête légère et de la tachycardie. Généralement, le risque est plus élevé pendant la période initiale d'ajustement de la dose et lorsque la dose est augmentée. L'hypotension orthostatique symptomatique a été peu fréquente au cours des études sur VRAYLAR et n'a pas été plus fréquente chez les patients traités par VRAYLAR que chez ceux recevant le placebo. Des cas de syncope peu fréquents ont été signalés.

Il faut surveiller les signes vitaux orthostatiques chez les patients vulnérables à l'hypotension (p. ex., les patients âgés et les patients déshydratés, présentant une hypovolémie ou sous traitement antihypertenseur concomitant), les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire connue (antécédents d'infarctus du myocarde, de cardiopathie ischémique, d'insuffisance cardiaque ou d'anomalies de la conduction) et les patients atteints d'une maladie vasculaire cérébrale. VRAYLAR n'a pas été évalué chez les patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou de maladie cardiovasculaire instable. Ces patients ont été exclus des études cliniques précommercialisation.

#### Changements à l'électrocardiogramme (ECG)

Les patients traités par un antipsychotique peuvent présenter un allongement de l'intervalle QT.

Contrairement à ce qui a été constaté chez les patients recevant le placebo et la rispéridone, aucun allongement de l'intervalle QTc n'a été décelé chez les patients traités par la cariprazine dans une étude clinique conçue pour évaluer l'allongement de l'intervalle QT. Voir 10.2 Pharmacodynamie, [Hémodynamie et électrophysiologie cardiaque](#).

Dans les études cliniques, des cas d'allongement de l'intervalle QT peu fréquents et sans gravité ont été signalés chez des patients traités par la cariprazine.

La cariprazine doit être administrée avec prudence aux patients qui ont une maladie cardiovasculaire avérée ou à ceux qui ont des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT ou qui sont traités par des produits médicaux pouvant causer un allongement de l'intervalle QT.

#### Dépendance et tolérance

VRAYLAR n'a pas fait l'objet d'études systématiques chez les animaux ou les humains pour évaluer son potentiel d'abus, de tolérance ou de dépendance physique.

Bien que les études cliniques n'aient révélé aucune tendance à l'adoption d'un comportement toxicophile, ce constat n'a pas été fait de façon systématique, et il n'est pas possible de prédire, à partir de cette expérience limitée, dans quelle mesure un médicament qui agit sur le système nerveux central (SNC) fera l'objet d'une utilisation inappropriée, abusive ou détournée une fois commercialisé. Par conséquent, il faut évaluer soigneusement les patients pour savoir s'ils ont des antécédents d'abus de médicaments et surveiller étroitement ceux qui ont de tels antécédents afin de déceler les signes d'utilisation inappropriée ou abusive de VRAYLAR (p. ex., développement d'une tolérance, augmentations de la dose, comportement toxicophile).

#### Conduite de véhicules et utilisation de machines

VRAYLAR, comme d'autres antipsychotiques, peut altérer le jugement, la pensée ou les habiletés motrices.

Dans les études cliniques comparatives avec placebo menées chez des patients atteints de schizophrénie, de manie bipolaire ou de dépression bipolaire, la somnolence (somnolence, sédation, hypersomnie) était un effet indésirable fréquent apparu en cours de traitement qui a été signalé plus

souvent chez les patients traités par VRAYLAR que chez les patients recevant le placebo. Voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#).

Il faut mettre les patients en garde contre l'utilisation de machines dangereuses, y compris les véhicules à moteur, tant qu'ils ne seront pas raisonnablement certains que le traitement par VRAYLAR ne leur cause aucun effet indésirable.

### **Système endocrinien et métabolisme**

Les antipsychotiques atypiques, dont VRAYLAR, ont entraîné des changements métaboliques, y compris l'hyperglycémie, le diabète sucré, la dyslipidémie et le gain de poids. Bien que, jusqu'à maintenant, tous les médicaments de cette classe aient produit des changements métaboliques, chacun a son propre profil de risque.

Hyperglycémie et diabète sucré :

Des cas d'hyperglycémie, parfois très graves et associés à une acidocétose, à un coma hyperosmolaire ou au décès, ont été signalés chez des patients traités par des antipsychotiques atypiques. Il faut évaluer la glycémie à jeun avant ou peu après l'instauration d'un traitement antipsychotique et la surveiller périodiquement pendant un traitement à long terme.

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

Il est recommandé de mesurer la glycémie et le poids corporel des patients avant le début du traitement, et périodiquement par la suite. Voir [4.1 Considérations posologiques](#) et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Surveillance et examens de laboratoire](#). Les symptômes d'une hyperglycémie, y compris la polydipsie, la polyurie, la polyphagie et la faiblesse, devraient faire l'objet d'une surveillance chez tous les patients traités par un antipsychotique atypique. Il est recommandé de mesurer la glycémie à jeun chez les patients qui présentent des symptômes d'hyperglycémie pendant le traitement par un antipsychotique atypique. Dans certains cas, la glycémie est revenue à la normale dès l'arrêt du traitement par l'antipsychotique atypique en question, bien que certains patients aient dû quand même poursuivre leur traitement antidiabétique. Les patients présentant des facteurs de risque de diabète sucré (p. ex., obésité, antécédents familiaux de diabète) sur le point de suivre un traitement par un antipsychotique atypique devraient subir un test de glycémie à jeun au début du traitement, et périodiquement par la suite durant le traitement. Il convient de surveiller régulièrement les patients qui commencent un traitement par un antipsychotique atypique et chez qui un diagnostic de diabète sucré a été posé afin de déceler toute détérioration de l'équilibre glycémique.

### Schizophrénie

Dans le cadre des études comparatives avec placebo d'une durée de 6 semaines menées chez des patients adultes atteints de schizophrénie, la proportion de patients dont la glycémie à jeun est passée d'une valeur normale (< 100 mg/dL) à une valeur élevée ( $\geq 126$  mg/dL) et d'une valeur à la limite de la normale ( $\geq 100$  et < 126 mg/dL) à une valeur élevée était semblable entre les patients traités par

VRAYLAR et ceux ayant reçu le placebo. Le passage d'une valeur de glycémie à jeun normale à une valeur élevée a été signalé chez 7 % des patients recevant le placebo et chez 8 % des patients traités par VRAYLAR et le passage d'une valeur à la limite de la normale à une valeur élevée a été signalé chez 24 % des patients recevant le placebo et chez 16 % des patients traités par VRAYLAR. La proportion de patients présentant un changement de la glycémie à jeun a augmenté au fil du temps durant les études ouvertes à long terme. À la semaine 48, la glycémie était passée d'une valeur normale (< 100 mg/dL) à une valeur élevée ( $\geq 126$  mg/dL) chez 14 % des patients et d'une valeur à la limite de la normale ( $\geq 100$  et < 126 mg/dL) à une valeur élevée chez 58 % des patients. Au cours des études ouvertes à long terme sur la schizophrénie, 4 % des patients dont le taux initial d'hémoglobine glyquée (HbA1c) était normal ont présenté un taux élevé ( $\geq 6,5$  %).

### Trouble bipolaire

Dans 3 études comparatives avec placebo d'une durée de 3 semaines portant sur la manie bipolaire, on a observé un déséquilibre mineur dans le pourcentage de patients dont la glycémie à jeun est passée d'une valeur normale (< 100 mg/dL) à une valeur élevée ( $\geq 126$  mg/dL). Aucune réponse proportionnelle à la dose n'a été observée. Au cours de l'étude ouverte de 16 semaines, 4 % des patients dont le taux initial d'HbA1c était normal ont présenté un taux élevé ( $\geq 6,5$  %).

Dans 3 études comparatives avec placebo d'une durée de 6 à 8 semaines portant sur la dépression bipolaire, la proportion de patients dont la glycémie à jeun est passée d'une valeur normale (< 100 mg/dL) à une valeur élevée ( $\geq 126$  mg/dL), d'une valeur à la limite de la normale ( $\geq 100$  et < 126 mg/dL) à une valeur élevée et d'une valeur normale/altérée (< 126 mg/dL) à une valeur élevée était semblable entre les patients traités par VRAYLAR et ceux recevant le placebo.

### Dyslipidémie :

Les antipsychotiques atypiques entraînent des altérations lipidiques. Avant ou peu après l'instauration d'un traitement antipsychotique, il faut obtenir un bilan lipidique à jeun initial et le répéter périodiquement pendant le traitement. Voir [4.1 Considérations posologiques](#) et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Surveillance et examens de laboratoire](#).

### Schizophrénie

Dans le cadre des études comparatives avec placebo d'une durée de 6 semaines menées chez des patients adultes atteints de schizophrénie, la proportion de patients chez qui on a observé une altération des taux de cholestérol total, de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (LDL), de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL) et de triglycérides à jeun était semblable entre les patients traités par VRAYLAR et ceux recevant le placebo. Durant le traitement par VRAYLAR dans le cadre des études ouvertes à plus long terme, la proportion de patients présentant une altération des taux de cholestérol HDL à jeun et non à jeun et de triglycérides à jeun a augmenté au fil du temps et il s'agissait d'une forte augmentation par rapport aux taux observés dans les études comparatives de 6 semaines. Le passage d'un taux de cholestérol HDL à jeun et non à jeun normal ( $\geq 40$  mg/dL) à un taux faible (< 40 mg/dL) a été signalé chez 4,7 % des patients recevant le placebo et chez 3,8 % des patients traités par VRAYLAR dans les études de 6 semaines et chez 44 % des patients traités par VRAYLAR durant 48 semaines dans les études ouvertes à long terme. Le passage d'un taux de triglycérides à jeun normal (< 150 mg/dL) à un taux élevé ( $\geq 200$  mg/dL) a été signalé chez 8,3 % des patients recevant le placebo et chez 7,6 % des patients traités par VRAYLAR dans les études de 6 semaines et chez 29 % des patients ayant reçu le traitement ouvert par VRAYLAR pendant 48 semaines.

## Trouble bipolaire

Dans 3 études comparatives avec placebo d'une durée de 3 semaines portant sur la manie bipolaire et 3 études comparatives avec placebo d'une durée de 6 à 8 semaines portant sur la dépression bipolaire menées chez des adultes, la proportion de patients chez qui on a observé une altération des taux de cholestérol total, de cholestérol LDL, de cholestérol HDL et de triglycérides à jeun était semblable entre les patients traités par VRAYLAR et ceux recevant le placebo.

Gain de poids :

On a observé un gain de poids associé à l'administration d'antipsychotiques atypiques, dont VRAYLAR. Il faut surveiller le poids des patients avant le début du traitement, et fréquemment par la suite. Voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#).

### **Appareil génito-urinaire**

De rares cas de priapisme ont été signalés en lien avec la prise d'antipsychotiques. De manière générale, cet effet indésirable n'est ni fonction de la dose ni en corrélation avec la durée du traitement.

### **Système sanguin et lymphatique**

Leucopénie, neutropénie et agranulocytose :

Au cours des études cliniques et (ou) après la commercialisation du produit, des cas de leucopénie et de neutropénie ayant un lien temporel avec la prise de médicaments antipsychotiques ont été signalés. Des cas d'agranulocytose ont également été signalés. Par conséquent, il est recommandé de réaliser un hémogramme chez le patient avant l'instauration du traitement par VRAYLAR et périodiquement pendant toute la durée du traitement.

Parmi les facteurs de risque possibles de leucopénie et de neutropénie, on compte une numération leucocytaire faible préexistante ainsi que des antécédents de leucopénie ou de neutropénie d'origine médicamenteuse. Chez les patients présentant des antécédents de numération leucocytaire faible significative sur le plan clinique ou de leucopénie ou de neutropénie d'origine médicamenteuse, une surveillance de l'hémogramme doit être réalisée fréquemment au cours des premiers mois de traitement et l'arrêt du traitement par VRAYLAR doit être envisagé au premier signe d'une diminution cliniquement significative du nombre de leucocytes en l'absence d'autres causes possibles.

Les patients qui présentent une neutropénie cliniquement significative doivent faire l'objet d'une étroite surveillance afin de détecter l'apparition de fièvre ou d'autres symptômes ou signes d'infection et être traités promptement si de tels signes ou symptômes apparaissent. Il faut arrêter le traitement par VRAYLAR chez les patients qui présentent une neutropénie grave (nombre absolu de neutrophiles inférieur à  $1 \times 10^9/L$ ) et surveiller le nombre de leucocytes jusqu'à son rétablissement.

Thromboembolie :

Des cas de thromboembolie veineuse (TEV), dont des cas d'embolie pulmonaire mortelle, ont été signalés en lien avec la prise d'antipsychotiques, y compris VRAYLAR, dans des rapports de cas et (ou) des études observationnelles. Au moment de prescrire VRAYLAR, il faut déterminer tous les facteurs de risque potentiels de TEV et prendre les mesures préventives qui s'imposent.

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

Voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#); [8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#).

## Surveillance et examens de laboratoire

Les évaluations suivantes doivent être réalisées avant le traitement par VRAYLAR et périodiquement tout au long de celui-ci :

- Surveillance de la tension artérielle. Voir [4.1 Considérations posologiques](#); 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Appareil cardiovasculaire](#).
- Réalisation d'un hémogramme. Voir [4.1 Considérations posologiques](#); 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Système sanguin et lymphatique](#).
- Surveillance de la glycémie, du profil lipidique et du poids. Voir [4.1 Considérations posologiques](#); 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Système endocrinien et métabolisme](#).
- Surveillance du taux de transaminases et de bilirubine en cas d'anomalie de la fonction hépatique confirmée ou soupçonnée. Voir [4.1 Considérations posologiques](#); 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#); [8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#).
- Examen ophtalmologique chez les patients qui présentent des changements de la vision pendant le traitement. Voir [4.1 Considérations posologiques](#); 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Fonction visuelle](#).

## Système nerveux

Syndrome malin des neuroleptiques :

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est un ensemble de symptômes potentiellement mortels qui a été associé à l'administration d'antipsychotiques, dont VRAYLAR.

Les manifestations cliniques du SMN sont notamment l'hyperpyrexie, la rigidité musculaire, l'altération de l'état mental et l'instabilité neurovégétative. D'autres signes cliniques peuvent comprendre un taux élevé de créatine phosphokinase (CPK), une myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë.

Si l'on soupçonne un SMN, il faut arrêter immédiatement le traitement par VRAYLAR, instaurer un traitement symptomatique intensif et surveiller l'état du patient.

Pour poser le diagnostic, il est important de reconnaître les cas où le tableau clinique comprend à la fois une maladie grave (p. ex., une pneumonie ou une infection généralisée) et des signes et symptômes extrapyramidaux inadéquatement traités ou non traités. D'autres éléments importants à prendre en considération dans le diagnostic différentiel comprennent une toxicité neurologique centrale anticholinergique, un coup de chaleur, une fièvre médicamenteuse et une atteinte primaire du SNC.

La prise en charge du SMN devrait comprendre : 1) l'arrêt immédiat de tous les traitements antipsychotiques, dont VRAYLAR, et de tout autre médicament non essentiel au traitement concomitant; 2) l'instauration d'un traitement symptomatique intensif et d'une surveillance médicale; 3) le traitement de tout problème médical grave concomitant pour lequel des traitements spécifiques sont disponibles. Aucun traitement pharmacologique d'un SMN non compliqué n'a recueilli de consensus.

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

Symptômes extrapyramidaux (SEP) / akathisie / impatience :

L'akathisie et l'impatience sont des effets indésirables fréquents des antipsychotiques. L'akathisie est un trouble du mouvement caractérisé par un sentiment d'agitation intérieure et une nécessité compulsive de bouger constamment ainsi que par des gestes comme se balancer en position debout ou assise, piétiner et croiser et décroiser les jambes en position assise. Comme la cariprazine cause de l'akathisie et de l'impatience, elle doit être administrée avec prudence aux patients qui sont sujets à l'akathisie ou en présentent déjà les symptômes. L'akathisie se manifeste tôt au cours du traitement. Par conséquent, il est important d'exercer une surveillance étroite durant la première phase du traitement. Les mesures préventives comprennent une augmentation lente de la dose tandis que les mesures thérapeutiques comprennent une légère diminution de la dose de la cariprazine ou du médicament contre les SEP. La dose peut être modifiée en fonction de la réponse du patient et de sa tolérance au médicament. Voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#); [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#).

Dyskinésie tardive :

La dyskinésie tardive, un syndrome caractérisé par des mouvements dyskinétiques involontaires, et potentiellement irréversibles, peut survenir chez les patients traités par un antipsychotique, dont VRAYLAR. Même si le risque semble être plus élevé chez les personnes âgées, plus particulièrement chez les femmes âgées, il est impossible de prédire quels patients sont susceptibles de développer le syndrome. On ignore si le potentiel d'induction de dyskinésie tardive des antipsychotiques diffère.

Le risque de dyskinésie tardive et la probabilité que la dyskinésie devienne irréversible augmentent en fonction de la durée du traitement et de la dose cumulative. Le syndrome peut néanmoins apparaître après une période de traitement relativement brève, même à faible dose. Il peut également se manifester après l'arrêt du traitement. La dyskinésie tardive peut se résorber partiellement ou totalement si le traitement antipsychotique est interrompu. Le traitement antipsychotique peut lui-même inhiber complètement ou partiellement les signes et symptômes du syndrome et masquer ainsi le processus sous-jacent. L'effet de cette inhibition des symptômes sur l'évolution à long terme de la dyskinésie tardive est inconnu.

Compte tenu de ces observations, VRAYLAR doit être prescrit de façon à réduire le plus possible le risque de dyskinésie tardive. Les traitements antipsychotiques de longue durée devraient généralement être réservés 1) aux patients atteints d'une maladie chronique qui répond aux antipsychotiques et 2) dans les cas où des traitements de rechange efficaces, mais potentiellement moins néfastes, ne sont pas offerts ou ne conviennent pas. Chez les patients qui ont besoin d'un traitement à long terme, il faut administrer la dose la plus faible durant la plus courte période 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 VRAYLAR, il faut envisager l'arrêt du traitement. Toutefois, certains patients peuvent avoir besoin d'un traitement par VRAYLAR malgré la présence d'une dyskinésie tardive.

Convulsions :

Comme c'est le cas avec d'autres antipsychotiques atypiques, VRAYLAR peut provoquer des convulsions et doit être administré avec précaution chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou atteints de troubles qui abaissent le seuil de convulsion. Ces troubles peuvent être plus fréquents chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

## Fonction visuelle

Dans le cadre d'études à long terme menées chez le chien, la formation de cataractes et l'apparition d'effets toxiques rétiens ont été observées en lien avec le traitement par la cariprazine à une dose équivalant à environ 4 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH), qui est de 6 mg/jour. Des modifications du cristallin et la formation de cataractes ont également été observées chez des patients au cours du traitement à long terme par VRAYLAR, mais aucune relation de cause à effet avec le médicament n'a été établie. Par conséquent, la possibilité d'altérations du cristallin pendant l'administration prolongée de VRAYLAR chez l'humain ne peut être exclue à l'heure actuelle. Un examen ophtalmologique avant ou peu après l'instauration du traitement par VRAYLAR est recommandé. Les patients qui présentent des symptômes comme une vision trouble ou d'autres changements de la vision pendant le traitement devraient subir un examen ophtalmologique. Si des modifications oculaires cliniquement significatives et associées à l'administration de VRAYLAR sont observées, l'arrêt du traitement par VRAYLAR doit être envisagé.

## Fonctions mentale et psychique

Suicide ou idées suicidaires ou aggravation de l'état sur le plan clinique :

Les épisodes dépressifs sont associés à une augmentation du risque d'idées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements liés au suicide). Ce risque persiste jusqu'à la survenue d'une rémission importante de la dépression. Comme il est possible qu'aucune amélioration ne se produise au cours des premières semaines ou plus de traitement, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite jusqu'à ce qu'une amélioration soit observée. De manière générale, l'expérience clinique montre que le risque de suicide peut augmenter durant les premiers stades du rétablissement. En plus d'être associée au trouble bipolaire sous la forme d'épisodes dépressifs, la dépression peut aussi être concomitante à la schizophrénie.

La schizophrénie ainsi que les épisodes maniaques associés au trouble bipolaire peuvent également être associés à une augmentation du risque d'événements liés au suicide; par conséquent, le traitement médicamenteux doit s'accompagner d'une surveillance étroite et d'une prise en charge clinique appropriée des patients qui présentent un risque élevé à cet égard.

Les patients ayant des antécédents d'événements liés au suicide présentent un risque accru d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide et doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite durant le traitement.

Il faut conseiller aux membres de la famille ou aux soignants du patient de surveiller les changements de comportement et d'en alerter le professionnel de la santé. Il faut envisager de modifier le schéma thérapeutique, y compris de peut-être arrêter le traitement par VRAYLAR, chez les patients dont la dépression s'aggrave de façon persistante ou chez lesquels des idées ou des comportements suicidaires se manifestent.

Afin de réduire le risque de surdose, il convient de rédiger l'ordonnance de VRAYLAR de manière à prescrire la plus petite quantité de comprimés permettant le traitement adéquat du patient.

## Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Femmes aptes à procréer / contraception :

Il faut conseiller aux femmes aptes à procréer d'éviter de devenir enceintes pendant le traitement par VRAYLAR. Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#). Les patientes aptes à procréer doivent utiliser des méthodes de contraception très efficaces pendant le traitement et durant au moins 12 semaines après la fin du traitement.

## Appareil respiratoire

Dysphagie :

Des cas de dysmotilité œsophagienne et d'aspiration pulmonaire ont été associés à la prise d'antipsychotiques, dont VRAYLAR. Une dysphagie a été signalée chez des patients traités par VRAYLAR. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise VRAYLAR et d'autres antipsychotiques chez les patients présentant un risque d'aspiration pulmonaire.

## Appareil cutané

Les effets indésirables cutanés graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux (DRESS), sont des effets indésirables potentiellement mortels qui ont été signalés en lien avec une exposition à un antipsychotique atypique. Les effets indésirables cutanés graves se manifestent généralement sous la forme d'une association des symptômes suivants : malaise, ulcère des muqueuses, éruption cutanée étendue ou dermatite exfoliative, fièvre, lymphadénopathie et éosinophilie possible. Cesser le traitement par VRAYLAR si des effets indésirables cutanés graves surviennent. Voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#).

### 7.1 Populations particulières

#### 7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de VRAYLAR chez les femmes enceintes permettant de documenter les risques d'anomalies congénitales ou d'avortement spontané associés au médicament. Le principal métabolite actif de la cariprazine, le métabolite didéméthylé (didesméthyle cariprazine ou, DDCAR), a été détecté chez des patients adultes jusqu'à 12 semaines après l'arrêt du traitement par VRAYLAR. Voir [10.3 Pharmacocinétique](#).

#### *Effets tératogènes*

D'après des données obtenues chez l'animal, VRAYLAR peut être nocif pour le fœtus. L'administration de cariprazine à des rates pendant l'organogenèse a provoqué des malformations, une réduction de la survie des rats et des retards de développement à des expositions au médicament inférieures à l'exposition humaine à la DMRH de 6 mg/jour. Cependant, la cariprazine n'a pas été tératogène chez le lapin à des doses allant jusqu'à 4,6 fois la DMRH de 6 mg/jour. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

#### *Effets non tératogènes*

Les nouveau-nés ayant été exposés à des antipsychotiques au cours du 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse peuvent présenter un risque de symptômes extrapyramidaux et (ou) 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 de l'alimentation chez ces nouveau-nés. La gravité de ces complications était variable; alors que dans certains cas, les symptômes étaient spontanément résolutifs, dans d'autres cas, un traitement symptomatique à l'unité des soins intensifs et une hospitalisation prolongée du nouveau-né ont été nécessaires.

Il faut conseiller aux femmes aptes à procréer d'éviter de devenir enceintes pendant le traitement par VRAYLAR. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes](#).

L'administration de VRAYLAR n'est pas recommandée pendant la grossesse à moins que les avantages attendus ne l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus. Il faut conseiller aux patientes d'aviser leur médecin si elles deviennent enceintes pendant le traitement par VRAYLAR.

Registre d'exposition pendant la grossesse

Il existe un registre d'exposition pendant la grossesse qui permet de surveiller l'issue de la grossesse chez les femmes exposées à VRAYLAR pendant leur grossesse. Pour de plus amples renseignements, communiquez avec l'organisme responsable du registre national des grossesses pendant la prise d'antipsychotiques atypiques (National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics) au 1-866-961-2388 ou rendez-vous au [womensmentalhealth.org/research/pregnancyregistry/atypicalantipsychotic/](http://womensmentalhealth.org/research/pregnancyregistry/atypicalantipsychotic/) (en anglais seulement).

### 7.1.2 Femmes qui allaitent

Aucune étude des effets de VRAYLAR sur la lactation n'a été réalisée pour évaluer la présence de cariprazine dans le lait humain, les effets sur le nourrisson allaité ou l'effet sur la lactation. On a cependant observé que la cariprazine était présente dans le lait des rates. Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, [Transfert lactationnel](#). Il faut prendre en considération, d'une part, les bienfaits de l'allaitement sur le développement et la santé du nourrisson et le besoin clinique du traitement de la mère par VRAYLAR et, d'autre part, tout effet indésirable possible du médicament ou de l'affection sous-jacente de la mère sur le nourrisson allaité.

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de VRAYLAR n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans.

### 7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques sur VRAYLAR dans le traitement de la schizophrénie et de la manie bipolaire ne comprenaient pas suffisamment de sujets âgés de 65 ans ou plus pour pouvoir déterminer si l'innocuité et l'efficacité de VRAYLAR diffèrent entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes. En règle générale, la dose doit être déterminée avec prudence dans le cas d'un patient âgé; il convient de commencer par la plus faible dose de l'éventail de doses en raison de la fréquence plus élevée d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes et des autres traitements médicamenteux chez les personnes âgées.

Le risque de décès chez les patients âgés atteints d'une psychose liée à la démence et traités par VRAYLAR est plus élevé que chez les patients recevant le placebo. VRAYLAR n'est pas approuvé pour le traitement des patients atteints d'une psychose liée à la démence. Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

#### Utilisation chez les patients âgés atteints de démence

**Mortalité globale :** Selon une méta-analyse portant sur 13 études comparatives avec placebo visant à évaluer divers antipsychotiques atypiques, le taux de mortalité était plus élevé chez les patients âgés atteints de démence et traités par un antipsychotique atypique que chez ceux recevant le placebo. VRAYLAR n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence (p. ex., psychose liée à la démence). Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Effets indésirables vasculaires cérébraux, y compris les accidents vasculaires cérébraux : Dans le cadre d'études comparatives avec placebo portant sur le traitement par certains antipsychotiques atypiques chez des sujets âgés atteints de démence, la fréquence des effets indésirables vasculaires cérébraux (accidents vasculaires cérébraux et accidents ischémiques transitoires), y compris des cas mortels, était

plus élevée chez les sujets traités par l'antipsychotique que chez ceux recevant le placebo. VRAYLAR n'est pas approuvé pour le traitement des patients atteints de démence (p. ex., psychose liée à une démence). Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Dysphagie : Des cas de dysmotilité œsophagienne et d'aspiration pulmonaire ont été associés à la prise d'antipsychotiques, dont VRAYLAR. La pneumonie d'aspiration est une cause courante de morbidité et de mortalité chez les patients âgés, particulièrement ceux atteints de démence avancée de type Alzheimer. VRAYLAR n'est pas indiqué pour le traitement des patients atteints d'une psychose liée à la démence et ne doit pas être administré aux patients présentant un risque de pneumonie d'aspiration.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les renseignements qui suivent sont issus d'une base de données intégrée d'études cliniques portant sur VRAYLAR totalisant 4 753 patients adultes ayant reçu une ou plusieurs doses de VRAYLAR pour le traitement de la schizophrénie, des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I et de la dépression bipolaire dans le cadre d'études comparatives avec placebo, ce qui correspond à une expérience totale de 940,3 patients-années. Au total, 2 568 patients ont été traités par VRAYLAR pendant au moins 6 semaines et, de ceux-ci, 296 l'ont été pendant au moins 48 semaines.

### **8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

#### **Patients atteints de schizophrénie**

Les résultats suivants sont fondés sur 4 études comparatives avec placebo d'une durée de 6 semaines portant sur la schizophrénie, au cours desquelles VRAYLAR a été administré à des doses variant de 1,5 à 12 mg 1 fois par jour. La dose maximale recommandée est de 6 mg 1 fois par jour.

Effets indésirables apparus en cours de traitement ayant mené à l'arrêt du traitement : En tout, 9 % (118/1 317) des patients traités par VRAYLAR (1,5 mg/jour à 12 mg/jour) et 12 % (71/584) des patients ayant reçu le placebo dans le cadre des études cliniques d'une durée de 6 semaines ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables. Aucun effet indésirable ayant entraîné l'arrêt du traitement n'a été observé à une fréquence de 2 % ou plus chez les patients traités par VRAYLAR et à une fréquence d'au moins le double de celle observée avec le placebo. L'akathisie, l'insomnie, l'impatience, le comportement agressif, les céphalées et l'hypertension artérielle ont été les seuls effets indésirables apparus en cours de traitement qui ont mené à l'arrêt du traitement chez au moins 2 patients traités par VRAYLAR et à une fréquence plus élevée que chez les patients ayant reçu le placebo.

Effets indésirables apparus en cours de traitement les plus fréquents : Les effets indésirables apparus en cours de traitement les plus fréquents, signalés chez au moins 5 % des patients traités par VRAYLAR et à une fréquence d'au moins le double de celle observée avec le placebo dans les études cliniques sur la schizophrénie d'une durée de 6 semaines, étaient les symptômes extrapyramidaux et l'akathisie.

Le Tableau 2 ci-après présente les effets indésirables apparus en cours de traitement à une fréquence d'au moins 2 % et supérieure à celle observée avec le placebo, peu importe la dose.

**Tableau 2 Effets indésirables apparus en cours de traitement chez au moins 2 % des patients traités par VRAYLAR et des patients adultes recevant le placebo dans le cadre des études de 6 semaines sur la schizophrénie**

Système organique / terme privilégié	VRAYLAR*			Placebo n = 584 (%)
	1,5 à 3 mg/jour n = 539 (%)	4,5 à 6 mg/jour n = 575 (%)	9 à 12 mg/jour** n = 203 (%)	
<b>Troubles cardiaques</b>				
Tachycardie <sup>a</sup>	2	2	3	1
<b>Troubles oculaires</b>				
Vision trouble	1	2	2	< 1
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Douleurs abdominales <sup>b</sup>	3	4	7	5
Constipation	6	7	10	5
Diarrhée <sup>c</sup>	2	4	5	3
Sécheresse de la bouche	1	2	3	2
Dyspepsie	4	5	5	4
Nausées	5	7	8	5
Mal de dents	3	4	6	4
Vomissements	4	5	5	3
<b>Troubles généraux et affections au point d'administration</b>				
Fatigue <sup>d</sup>	2	3	2	1
<b>Infections et infestations</b>				
Rhinopharyngite	1	1	3	1
Infection des voies urinaire	1	< 1	3	1
<b>Anomalies des résultats des examens</b>				
Élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase	1	2	3	1
Élévation du taux d'enzymes hépatiques <sup>e</sup>	1	2	3	< 1
Gain de poids	3	2	3	1
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Diminution de l'appétit	1	3	2	2
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>				
Arthralgie	2	1	3	1
Dorsalgie	3	3	2	2
Raideur des articulations	0	1	2	0
Myalgie	1	1	2	1
Douleurs dans les extrémités	2	2	4	3
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Akathisie	9	13	14	4
Symptômes extrapyramidaux <sup>f</sup>	15	19	20	8

Système organique / terme privilégié	VRAYLAR*			Placebo n = 584 (%)
	1,5 à 3 mg/jour n = 539 (%)	4,5 à 6 mg/jour n = 575 (%)	9 à 12 mg/jour** n = 203 (%)	
Céphalées <sup>g</sup>	9	11	18	13
Somnolence <sup>h</sup>	5	8	10	6
Étourdissements	3	5	5	2
<b>Troubles psychiatriques</b>				
Agitation	3	5	3	4
Insomnie <sup>i</sup>	12	13	11	11
Impatience	4	6	5	3
Anxiété	6	5	3	4
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Toux	1	2	4	2
<b>Troubles de l'appareil reproducteur et des seins</b>				
Dysménorrhée <sup>j</sup>	1	1	6	2
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>				
Éruption cutanée	< 1	1	3	1
<b>Troubles vasculaires</b>				
Hypertension artérielle <sup>k</sup>	2	3	6	1
<p>* Données présentées selon la dose quotidienne modale, définie comme la dose la plus fréquemment administrée par patient.</p> <p>** La dose quotidienne maximale recommandée est de 6 mg. Les doses supérieures à 6 mg 1 fois par jour ne procurent pas une efficacité accrue suffisante pour l'emporter sur les effets indésirables liés à la dose.</p> <p>a. Le terme tachycardie comprend les termes suivants : fréquence cardiaque élevée, tachycardie sinusale, tachycardie.</p> <p>b. Le terme douleurs abdominales comprend les termes suivants : gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, douleur gastro-intestinale.</p> <p>c. Le terme diarrhée comprend les termes suivants : diarrhée, selles fréquentes.</p> <p>d. Le terme fatigue comprend les termes suivants : asthénie, fatigue.</p> <p>e. Le terme élévation du taux d'enzymes hépatiques comprend les termes suivants : élévation du taux d'alanine aminotransférase, élévation du taux d'aspartate aminotransférase, élévation du taux d'enzymes hépatiques.</p> <p>f. Le terme symptômes extrapyramidaux comprend les termes suivants : bradykinésie, rigidité pallidale, écoulement involontaire de salive, dyskinésie, dystonie, trouble extrapyramidal, hypokinésie, faciès figé, rigidité musculaire, raideur musculaire, raideur musculosquelettique, crise oculogyre, dystonie oromandibulaire, parkinsonisme, hypersécrétion salivaire, dyskinésie tardive, torticolis, tremblements, trismus.</p> <p>g. Le terme céphalées comprend les termes suivants : céphalée, céphalée de tension.</p> <p>h. Le terme somnolence comprend les termes suivants : hypersomnie, sédation, somnolence.</p> <p>i. Le terme insomnie comprend les termes suivants : insomnie de début de nuit, insomnie, insomnie de milieu de nuit, insomnie terminale.</p> <p>j. Les pourcentages d'effets indésirables propres à chaque sexe sont relatifs au nombre de patients du sexe concerné.</p> <p>k. Le terme hypertension artérielle comprend les termes suivants : tension artérielle diastolique élevée, tension artérielle élevée, tension artérielle systolique élevée, hypertension.</p>				

## Patients atteints de manie bipolaire

Les résultats suivants sont fondés sur 3 études comparatives avec placebo d'une durée de 3 semaines portant sur la manie bipolaire, au cours desquelles VRAYLAR a été administré à des doses variant de 3 à 12 mg 1 fois par jour. La dose maximale recommandée est de 6 mg 1 fois par jour.

Effets indésirables apparus en cours de traitement ayant mené à l'arrêt du traitement : L'effet indésirable ayant entraîné l'arrêt du traitement à une fréquence de 2 % ou plus chez les patients traités par VRAYLAR et à une fréquence d'au moins le double de celle observée avec le placebo était l'akathisie (2 %). Dans l'ensemble, 12 % des patients traités par VRAYLAR ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable, comparativement à 7 % des patients recevant le placebo au cours de ces études.

Effets indésirables apparus en cours de traitement les plus fréquents (fréquence de 5 % ou plus et d'au moins le double de celle observée avec le placebo) : Symptômes extrapyramidaux, akathisie, dyspepsie, vomissements, somnolence et impatience.

Le Tableau 3 ci-après présente les effets indésirables apparus en cours de traitement à une fréquence d'au moins 2 % et supérieure à celle observée avec le placebo, peu importe la dose.

**Tableau 3 Effets indésirables apparus en cours de traitement chez au moins 2 % des patients traités par VRAYLAR et à une fréquence supérieure à celle observée chez les patients adultes recevant le placebo dans le cadre des études de 3 semaines sur la manie bipolaire**

Système organique / terme privilégié	VRAYLAR *		Placebo n = 442 (%)
	3 à 6 mg/jour n = 263 (%)	9 à 12 mg/jour** n = 360 (%)	
<b>Troubles cardiaques</b>			
Tachycardie <sup>a</sup>	2	1	1
<b>Troubles oculaires</b>			
Vision trouble	4	4	1
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>			
Nausées	13	11	8
Constipation	6	11	5
Vomissements	10	8	4
Sécheresse de la bouche	3	2	2
Dyspepsie	7	9	4
Douleurs abdominales <sup>b</sup>	6	8	5
Diarrhée <sup>c</sup>	5	6	5
Mal de dents	4	3	2
<b>Troubles généraux et affections au point d'administration</b>			
Fatigue <sup>d</sup>	4	5	2
Pyrexie <sup>e</sup>	1	4	2
<b>Anomalies des résultats des examens</b>			
Élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase	5	4	4

Système organique / terme privilégié	VRAYLAR*		Placebo n = 442 (%)
	3 à 6 mg/jour n = 263 (%)	9 à 12 mg/jour** n = 360 (%)	
Élévation du taux d'enzymes hépatiques <sup>f</sup>	1	3	< 1
Gain de poids	2	3	2
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			
Diminution de l'appétit	3	4	3
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>			
Douleurs dans les extrémités	4	2	2
Dorsalgie	1	3	1
<b>Troubles du système nerveux</b>			
Akathisie	20	21	5
Symptômes extrapyramidaux <sup>g</sup>	26	29	12
Céphalées <sup>h</sup>	14	13	13
Étourdissements	7	6	4
Somnolence <sup>i</sup>	7	8	4
<b>Troubles psychiatriques</b>			
Insomnie <sup>j</sup>	9	8	7
Impatience	7	7	2
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>			
Douleur oropharyngée	1	3	2
<b>Troubles vasculaires</b>			
Hypertension artérielle <sup>k</sup>	5	4	1
<p>* Données présentées selon la dose quotidienne modale, définie comme la dose le plus fréquemment administrée par patient.</p> <p>** La dose quotidienne maximale recommandée est de 6 mg. Les doses supérieures à 6 mg 1 fois par jour ne procurent pas une efficacité accrue suffisante pour l'emporter sur les effets indésirables liés à la dose.</p> <p>a. Le terme tachycardie comprend les termes suivants : fréquence cardiaque élevée, tachycardie sinusale, tachycardie.</p> <p>b. Le terme douleurs abdominales comprend les termes suivants : gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale haute, sensibilité abdominale.</p> <p>c. Le terme diarrhée comprend les termes suivants : diarrhée, selles fréquentes.</p> <p>d. Le terme fatigue comprend les termes suivants : asthénie, fatigue.</p> <p>e. Le terme pyrexie comprend les termes suivants : température corporelle élevée, pyrexie.</p> <p>f. Le terme élévation du taux d'enzymes hépatiques comprend les termes suivants : élévation du taux d'alanine aminotransférase, élévation du taux d'aspartate aminotransférase, élévation du taux d'enzymes hépatiques, élévation du taux de transaminases.</p> <p>g. Le terme symptômes extrapyramidaux comprend les termes suivants : bradykinésie, écoulement involontaire de salive, dyskinésie, dystonie, trouble extrapyramidal, hypokinésie, rigidité musculaire, raideur musculaire, raideur musculosquelettique, dystonie oromandibulaire, parkinsonisme, hypersécrétion salivaire, tremblements.</p> <p>h. Le terme céphalées comprend les termes suivants : céphalée, céphalée de tension.</p> <p>i. Le terme somnolence comprend les termes suivants : hypersomnie, sédation, somnolence.</p> <p>j. Le terme insomnie comprend les termes suivants : insomnie de début de nuit, insomnie, insomnie de milieu de nuit.</p> <p>k. Le terme hypertension artérielle comprend les termes suivants : tension artérielle diastolique élevée, tension artérielle élevée, hypertension.</p>			

## Patients atteints de dépression bipolaire

Les résultats suivants sont fondés sur 3 études comparatives avec placebo, 2 d'une durée de 6 semaines et 1 d'une durée de 8 semaines, portant sur la dépression bipolaire, au cours desquelles VRAYLAR a été administré à des doses de 1,5 mg et de 3 mg 1 fois par jour.

Effets indésirables apparus en cours de traitement ayant mené à l'arrêt du traitement : On n'a observé aucun effet indésirable ayant entraîné l'arrêt du traitement à une fréquence de 2 % ou plus chez les patients traités par VRAYLAR et à une fréquence d'au moins le double de celle observée avec le placebo. Dans l'ensemble, 7 % des patients traités par VRAYLAR ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable, comparativement à 5 % des patients recevant le placebo au cours de ces études.

Effets indésirables apparus en cours de traitement les plus fréquents (fréquence de 5 % ou plus et d'au moins le double de celle observée avec le placebo) : Nausées, akathisie, impatience et symptômes extrapyramidaux.

Le Tableau 4 présente les effets indésirables apparus en cours de traitement à une fréquence d'au moins 2 % et supérieure à celle observée avec le placebo à une dose de 1,5 mg ou de 3 mg.

**Tableau 4 Effets indésirables apparus en cours de traitement chez au moins 2 % des patients traités par VRAYLAR et à une fréquence supérieure à celle observée chez les patients adultes recevant le placebo dans le cadre de 2 études de 6 semaines et de 1 étude de 8 semaines sur la dépression bipolaire**

Système organique / terme privilégié	VRAYLAR		Placebo n = 468 (%)
	1,5 mg/jour n = 470 (%)	3 mg/jour n = 469 (%)	
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>			
Nausées	7	8	3
<b>Troubles généraux et affections au point d'administration</b>			
Fatigue <sup>a</sup>	4	3	2
Gain de poids	2	2	< 1
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			
Augmentation de l'appétit	3	3	2
<b>Troubles du système nerveux</b>			
Akathisie	6	10	2
Symptômes extrapyramidaux <sup>b</sup>	4	6	2
Étourdissements	4	3	2
Somnolence <sup>c</sup>	7	6	4
<b>Troubles psychiatriques</b>			
Insomnie <sup>d</sup>	7	10	7
Impatience	2	7	3

a. Le terme fatigue comprend les termes suivants : asthénie, fatigue, malaise.  
b. Le terme symptômes extrapyramidaux comprend les termes suivants : akinésie, écoulement involontaire de salive, dyskinésie, dystonie, trouble extrapyramidal, hypokinésie, raideur musculaire, raideur musculosquelettique, myoclonie, crise oculogyre, hypersécrétion salivaire, dyskinésie tardive, tremblements.  
c. Le terme somnolence comprend les termes suivants : hypersomnie, sédation, somnolence.

Système organique / terme privilégié	VRAYLAR		Placebo n = 468 (%)
	1,5 mg/jour n = 470 (%)	3 mg/jour n = 469 (%)	
d. Le terme insomnie comprend les termes suivants : insomnie de début de nuit, insomnie, insomnie liée à une autre affection mentale, insomnie de milieu de nuit, trouble du sommeil, insomnie terminale.			

### Symptômes extrapyramidaux et akathisie

Dans le cadre des études sur la schizophrénie, la manie bipolaire et la dépression bipolaire, des données ont été recueillies de façon objective à l'aide de l'échelle Simpson Angus (*Simpson Angus Scale* ou SAS) sur les symptômes extrapyramidaux (parkinsonisme) apparus en cours de traitement (score total à l'échelle SAS  $\leq 3$  au début de l'étude et  $> 3$  après le début de l'étude) et de l'échelle d'évaluation de l'akathisie de Barnes (*Barnes Akathisia Rating Scale* ou BARS) sur l'akathisie apparue en cours de traitement (score total à l'échelle BARS  $\leq 2$  au début de l'étude et  $> 2$  après le début de l'étude).

#### Schizophrénie

Au cours des études de 6 semaines sur la schizophrénie, le taux d'incidence des effets indésirables liés aux symptômes extrapyramidaux (effets indésirables extrapyramidaux) qui ont été signalés, à l'exclusion de l'akathisie et de l'impatience, était de 17 % chez les patients traités par VRAYLAR, comparativement à 8 % chez ceux recevant le placebo. Ces effets indésirables ont mené à l'arrêt du traitement chez 0,3 % des patients traités par VRAYLAR, comparativement à 0,2 % des patients recevant le placebo. Le taux d'incidence de l'akathisie était de 11 % chez les patients traités par VRAYLAR, comparativement à 4 % chez ceux recevant le placebo. Ce dernier effet indésirable a mené à l'arrêt du traitement chez 0,5 % des patients traités par VRAYLAR, comparativement à 0,2 % des patients recevant le placebo. La majorité (97,7 %) des cas d'akathisie et d'effets indésirables extrapyramidaux étaient d'intensité légère ou modérée et moins de 1 % ont mené à l'arrêt du traitement. Le Tableau 5 présente le taux d'incidence des symptômes extrapyramidaux en fonction des effets indésirables. Le Tableau 6 présente le taux d'incidence du parkinsonisme et de l'akathisie d'après les scores obtenus aux échelles SAS et BARS, respectivement.

**Tableau 5 Taux d'incidence des effets indésirables extrapyramidaux apparus en cours de traitement par rapport à celui observé avec le placebo dans le cadre des études de 6 semaines sur la schizophrénie**

Terme décrivant les effets indésirables	VRAYLAR*			Placebo n = 584 (%)
	1,5 à 3 mg/jour n = 539 (%)	4,5 à 6 mg/jour n = 575 (%)	9 à 12 mg/jour** n = 203 (%)	
Tous les effets indésirables extrapyramidaux	24	32	33	14
Tous les effets indésirables extrapyramidaux, à l'exclusion de l'akathisie et de l'impatience	15	19	20	8
Akathisie	9	13	14	4
Dystonie <sup>a</sup>	2	1	2	< 1
Parkinsonisme <sup>b</sup>	13	16	18	7
Impatience	4	6	5	3
Raideur musculosquelettique	1	3	1	1

\* Données présentées selon la dose quotidienne modale, définie comme la dose le plus fréquemment administrée par patient.

\*\* La dose quotidienne maximale recommandée est de 6 mg. Les doses supérieures à 6 mg 1 fois par jour ne procurent pas une efficacité accrue suffisante pour l'emporter sur les effets indésirables liés à la dose.

a. Le terme dystonie comprend les termes suivants désignant des effets indésirables : dystonie, crise oculogyre, dystonie oromandibulaire, trismus, torticolis.

b. Le terme parkinsonisme comprend les termes suivants désignant des effets indésirables : bradykinésie, rigidité pallidale, écoulement involontaire de salive, dyskinésie, trouble extrapyramidal, hypokinésie, faciès figé, rigidité musculaire, raideur musculaire, parkinsonisme, tremblements, hypersécrétion salivaire.

Dans l'étude à long terme, le taux de nouveaux cas d'akathisie n'a pas continué d'augmenter au fil du temps. L'akathisie était maîtrisable; 99,7 % des cas d'akathisie étaient d'intensité légère à modérée et environ 1 % ont mené à l'arrêt du traitement.

**Tableau 6 Taux d'incidence du parkinsonisme et de l'akathisie par rapport à ceux observés avec le placebo dans le cadre des études de 6 semaines sur la schizophrénie d'après les variations par rapport aux scores initiaux obtenus aux échelles SAS et BARS**

Taux d'incidence	VRAYLAR			Placebo n = 584 (%)
	1,5 à 3 mg/jour n = 539 (%)	4,5 à 6 mg/jour n = 575 (%)	9 à 12 mg/jour n = 203 (%)	
Variations par rapport au score initial obtenu à l'échelle SAS (parkinsonisme)	8,2	11,2	12,9	4,2
Variations par rapport au score initial obtenu à l'échelle BARS (akathisie)	14,7	15,8	14,8	5,8
SAS : <i>Simpson Angus Scale</i> (échelle Simpson Angus); BARS : <i>Barnes Akathisia Rating Scale</i> (échelle d'évaluation de l'akathisie de Barnes)				

#### Manie bipolaire

Au cours des études de 3 semaines sur la manie bipolaire, le taux d'incidence des effets indésirables extrapyramidaux qui ont été signalés, à l'exclusion de l'akathisie et de l'impatience, était de 28 % chez les patients traités par VRAYLAR, comparativement à 12 % chez ceux recevant le placebo. Ces effets indésirables ont mené à l'arrêt du traitement chez 1 % des patients traités par VRAYLAR, comparativement à 0,2 % des patients recevant le placebo. Le taux d'incidence de l'akathisie était de 20 % chez les patients traités par VRAYLAR, comparativement à 5 % chez ceux recevant le placebo. Ce dernier effet indésirable a mené à l'arrêt du traitement chez 2 % des patients traités par VRAYLAR, comparativement à 0 % des patients recevant le placebo. Le taux d'incidence de l'akathisie et du trouble extrapyramidal était moins élevé chez les patients recevant une dose modale de 3 à 6 mg de VRAYLAR que chez ceux recevant une dose modale de 9 à 12 mg de VRAYLAR. La majorité (93,6 %) des cas d'akathisie et des effets indésirables extrapyramidaux étaient d'intensité légère ou modérée. Le Tableau 7 présente le taux d'incidence des effets indésirables extrapyramidaux. Le Tableau 8 présente les taux d'incidence du parkinsonisme et de l'akathisie selon les scores obtenus aux échelles SAS et BARS.

**Tableau 7 Taux d'incidence des effets indésirables extrapyramidaux par rapport à celui observé avec le placebo dans le cadre des études de 3 semaines sur la manie bipolaire**

Terme décrivant les effets indésirables	VRAYLAR*		Placebo n = 442 (%)
	3 à 6 mg/jour n = 263 (%)	9 à 12 mg/jour** n = 360 (%)	
Tous les effets indésirables extrapyramidaux	41	45	18
Tous les effets indésirables extrapyramidaux, à l'exclusion de l'akathisie et de l'impatience	26	29	12
Akathisie	20	21	5
Dystonie <sup>a</sup>	5	3	1
Parkinsonisme <sup>b</sup>	21	26	10
Impatience	7	7	2
Raideur musculosquelettique	2	2	1

\* Données présentées selon la dose quotidienne modale, définie comme la dose la plus fréquemment administrée par patient.

\*\* La dose quotidienne maximale recommandée est de 6 mg. Les doses supérieures à 6 mg 1 fois par jour ne procurent pas une efficacité accrue suffisante pour l'emporter sur les effets indésirables liés à la dose.

a. Le terme dystonie comprend les termes suivants désignant des effets indésirables : dystonie, crise oculogyre, dystonie oromandibulaire.

b. Le terme parkinsonisme comprend les termes suivants désignant des effets indésirables : bradykinésie, écoulement involontaire de salive, dyskinésie, trouble extrapyramidal, hypokinésie, rigidité musculaire, raideur musculaire, parkinsonisme, hypersécrétion salivaire, tremblements.

L'akathisie et les effets indésirables extrapyramidaux survenaient principalement au cours des 2 premières semaines du traitement, et le nombre de nouveaux cas diminuait par la suite. Cette caractéristique s'observait aussi dans l'étude de 16 semaines.

**Tableau 8 Taux d'incidence du parkinsonisme et de l'akathisie par rapport à ceux observés avec le placebo dans le cadre de 3 études de 3 semaines sur la manie bipolaire d'après les variations par rapport aux scores initiaux obtenus aux échelles SAS et BARS**

Taux d'incidence	VRAYLAR		Placebo n = 442 (%)
	3 à 6 mg/jour n = 263 (%)	9 à 12 mg/jour n = 360 (%)	
Variations par rapport au score initial obtenu à l'échelle SAS (parkinsonisme)	11,2	17,8	2,3
Variations par rapport au score initial obtenu à l'échelle BARS (akathisie)	22,0	21,9	5,3

SAS : *Simpson Angus Scale* (échelle Simpson Angus); BARS : *Barnes Akathisia Rating Scale* (échelle d'évaluation de l'akathisie de Barnes)

## Dépression bipolaire

Au cours des 2 études de 6 semaines et de l'étude de 8 semaines sur la dépression bipolaire, le taux d'incidence des effets indésirables extrapyramidaux qui ont été signalés, à l'exclusion de l'akathisie et de l'impatience, était de 4 % chez les patients traités par VRAYLAR, comparativement à 2 % chez ceux recevant le placebo. Ces effets indésirables ont mené à l'arrêt du traitement chez 0,4 % des patients traités par VRAYLAR, comparativement à 0 % des patients recevant le placebo. Le taux d'incidence de l'akathisie était de 8 % chez les patients traités par VRAYLAR, comparativement à 2 % chez ceux recevant le placebo. Ce dernier effet indésirable a mené à l'arrêt du traitement chez 1,5 % des patients traités par VRAYLAR, comparativement à 0 % des patients recevant le placebo. La majorité (97,2 %) des cas d'akathisie étaient d'intensité légère ou modérée. Le taux global d'akathisie était plus faible dans les études sur la dépression bipolaire que dans celles sur les autres indications, peut-être en raison des schémas d'ajustement posologique plus lent et des doses plus faibles dans les études sur la dépression bipolaire. Le Tableau 9 présente le taux d'incidence des effets indésirables extrapyramidaux. Le Tableau 10 présente les taux d'incidence du parkinsonisme et de l'akathisie d'après les scores obtenus aux échelles SAS et BARS, respectivement.

**Tableau 9 Taux d'incidence des effets indésirables extrapyramidaux par rapport à celui observé avec le placebo dans le cadre de 2 études de 6 semaines et de 1 étude de 8 semaines sur la dépression bipolaire**

Terme définissant les effets indésirables	VRAYLAR		Placebo n = 468 (%)
	1,5 mg/jour n = 470 (%)	3 mg/jour n = 469 (%)	
Tous les effets indésirables extrapyramidaux	10	19	7
Tous les effets indésirables extrapyramidaux, à l'exclusion de l'akathisie et de l'impatience	3	6	2
Akathisie	6	10	2
Dystonie <sup>a</sup>	< 1	< 1	< 1
Parkinsonisme <sup>b</sup>	3	4	2
Impatience	2	7	3
Raideur musculosquelettique	< 1	1	< 1
Dyskinésie tardive	0	< 1	0

a. Le terme dystonie comprend les termes suivants désignant des effets indésirables : dystonie, crise oculogyre, dystonie oromandibulaire.  
b. Le terme parkinsonisme comprend les termes suivants désignant des effets indésirables : bradykinésie, écoulement involontaire de salive, dyskinésie, trouble extrapyramidal, hypokinésie, rigidité musculaire, raideur musculaire, parkinsonisme, hypersécrétion salivaire, tremblements.

**Tableau 10 Taux d'incidence du parkinsonisme et de l'akathisie par rapport à ceux observés avec le placebo dans le cadre de 2 études de 6 semaines et de 1 étude de 8 semaines sur la dépression bipolaire d'après les variations par rapport aux scores initiaux obtenus aux échelles SAS et BARS**

Taux d'incidence	VRAYLAR		Placebo n = 468 (%)
	1,5 mg/jour n = 470 (%)	3 mg/jour n = 469 (%)	
Variations par rapport au score initial obtenu à l'échelle SAS (parkinsonisme)	1,1	3,5	0,4
Variations par rapport au score initial obtenu à l'échelle BARS (akathisie)	8,5	13,8	4,3

SAS : *Simpson Angus Scale* (échelle Simpson Angus); BARS : *Barnes Akathisia Rating Scale* (échelle d'évaluation de l'akathisie de Barnes)

#### Autres évaluations de l'innocuité :

##### Cataractes

Au cours des études à long terme non comparatives sur la schizophrénie (48 semaines) et la manie bipolaire (16 semaines), le taux d'incidence des cataractes était de 0,1 % et de 0,2 %, respectivement. L'apparition de cataractes a été observée durant les études non cliniques. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#). La possibilité d'altérations du cristallin ou de développement de cataractes n'est pas à exclure pour l'instant.

##### Modifications des signes vitaux

En général, aux doses de VRAYLAR recommandées, aucune différence cliniquement importante de la variation moyenne des chiffres tensionnels mesurés chez les patients en décubitus dorsal, entre le début et la fin de l'étude, n'a été observée entre les patients traités par VRAYLAR et ceux recevant le placebo dans les études cliniques de courte durée sur la schizophrénie, la manie bipolaire ou la dépression bipolaire. Cependant, des augmentations de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque ont été observées chez les patients traités par VRAYLAR dans l'étude d'évaluation électrocardiographique. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Appareil cardiovasculaire](#) et 10.2 Pharmacodynamie, [Hémodynamie et électrophysiologie cardiaque](#).

##### Poids

On a observé un gain de poids associé à l'administration d'antipsychotiques atypiques, dont VRAYLAR. Il faut mesurer le poids au début du traitement, et fréquemment par la suite. Les tableaux 11, 12 et 13 montrent la variation du poids corporel entre le début et la fin des études de 6 semaines sur la schizophrénie, des études de 3 semaines sur la manie bipolaire ainsi que des 2 études de 6 semaines et de l'étude de 8 semaines sur la dépression bipolaire, respectivement.

Schizophrénie :

Le Tableau 11 montre la variation du poids corporel entre le début et la fin des études de 6 semaines sur la schizophrénie.

**Tableau 11 Variation du poids corporel (kg) observée dans les études de 6 semaines sur la schizophrénie**

	Placebo n = 584 (%)	VRAYLAR*		
		1,5 à 3 mg/jour n = 539 (%)	4,5 à 6 mg/jour n = 575 (%)	9 à 12 mg/jour** n = 203 (%)
Variation moyenne du poids à la fin de l'étude	+0,3	+0,8	+1	+2
Proportion de patients présentant un gain de poids (≥ 7 %)	5 %	8 %	8 %	17 %
* Données présentées selon la dose quotidienne modale, définie comme la dose le plus fréquemment administrée par patient. ** La dose quotidienne maximale recommandée est de 6 mg. Les doses supérieures à 6 mg 1 fois par jour ne procurent pas une efficacité accrue suffisante pour l'emporter sur les effets indésirables liés à la dose.				

Au cours des études à long terme non comparatives sur VRAYLAR dans le traitement de la schizophrénie, la variation moyenne du poids, entre le début de l'étude et les semaines 12, 24 et 48, était de 1,2 kg, 1,7 kg et 2,5 kg, respectivement.

Manie bipolaire :

Le Tableau 12 montre la variation du poids corporel entre le début et la fin des études de 3 semaines sur la manie bipolaire.

**Tableau 12 Variation du poids corporel (kg) observée dans les études de 3 semaines sur la manie bipolaire**

	Placebo n = 442 (%)	VRAYLAR*	
		3 à 6 mg/jour n = 263 (%)	9 à 12 mg/jour** n = 360 (%)
Variation moyenne du poids à la fin de l'étude	+0,2	+0,5	+0,6
Proportion des patients présentant un gain de poids (≥ 7 %)	2 %	1 %	3 %
* Données présentées selon la dose quotidienne modale, définie comme la dose le plus fréquemment administrée par patient. ** La dose quotidienne maximale recommandée est de 6 mg. Les doses supérieures à 6 mg 1 fois par jour ne confèrent pas une efficacité accrue suffisante pour l'emporter sur les effets indésirables liés à la dose.			

Une légère différence a été constatée entre les patients traités par VRAYLAR et ceux recevant le placebo en ce qui concerne le gain de poids moyen (+0,5 kg vs 0,2 kg, respectivement).

Dépression bipolaire :

Le Tableau 13 montre la variation du poids corporel entre le début et la fin des 2 études de 6 semaines et de l'étude de 8 semaines sur la dépression bipolaire.

**Tableau 13 Variation du poids corporel (kg) observée dans 2 études de 6 semaines et 1 étude de 8 semaines sur la dépression bipolaire**

	Placebo n = 463 (%)	VRAYLAR	
		1,5 mg/jour n = 467 (%)	3 mg/jour n = 465 (%)
Variation moyenne du poids à la fin de l'étude	-0,1	+0,7	+0,4
Proportion des patients présentant un gain de poids ( $\geq 7\%$ )	1 %	3 %	3 %

Une légère différence a été constatée entre les patients traités par VRAYLAR et ceux recevant le placebo en ce qui concerne le gain de poids moyen (+0,6 kg vs -0,1 kg, respectivement).

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables énumérés ci-après ont été signalés par des patients traités par VRAYLAR à des doses de 1,5 mg ou plus, 1 fois par jour, et sont tirés de la base de données précommercialisation regroupant 3 988 patients traités par VRAYLAR. Les effets énumérés sont ceux susceptibles d'avoir une importance clinique ainsi que ceux vraisemblablement liés au médicament sur le plan pharmacologique ou autre. Les effets indésirables mentionnés ailleurs dans la présente monographie de VRAYLAR ne sont pas inclus dans cette liste.

Les effets indésirables sont par ailleurs classés par système organique (*System Organ Class*) et énumérés par ordre de fréquence décroissante selon les définitions suivantes : les effets indésirables survenus chez au moins 1 patient sur 100 (effets indésirables fréquents) (seuls ceux qui n'ont pas déjà été mentionnés dans le tableau des résultats des études comparatives avec placebo sont énumérés ici); les effets indésirables survenus chez 1 patient sur 100 à 1 patient sur 1 000 (effets indésirables peu fréquents); les effets indésirables survenus chez moins de 1 patient sur 1 000 (effets indésirables rares).

**Troubles gastro-intestinaux :** *peu fréquents* : reflux gastro-œsophagien, gastrite

**Troubles hépatobiliaires :** *rares* : hépatite

**Anomalies des résultats des examens :** *peu fréquents* : augmentation du taux de triglycérides sanguin; augmentation de la glycémie

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** *peu fréquents* : hyponatrémie, hypertriglycémie

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** *rares* : rhabdomyolyse

**Troubles du système nerveux :** *peu fréquents* : dysarthrie; *rares* : accident vasculaire cérébral ischémique

**Troubles psychiatriques :** *peu fréquents* : tentatives de suicide, idées suicidaires; *rares* : suicide

**Troubles rénaux et urinaires :** *peu fréquents* : pollakiurie

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :** *peu fréquents* : hyperhidrose

**Troubles vasculaires : peu fréquents** : hypotension orthostatique

#### **8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

##### **Données d'études cliniques**

La proportion de patients dont la hausse du taux de transaminases était d'au moins 3 fois la limite supérieure de la normale au cours des études de 6 semaines sur la schizophrénie variait entre 1 et 2 % chez les patients traités par VRAYLAR, et augmentait avec la dose, et était de 1 % chez les patients recevant le placebo. La proportion de patients dont la hausse du taux de transaminases était d'au moins 3 fois la limite supérieure de la normale au cours des études de 3 semaines sur la manie bipolaire variait entre 2 et 4 % chez les patients traités par VRAYLAR, selon la posologie du groupe, et était de 2 % chez les patients recevant le placebo. La proportion de patients dont la hausse du taux de transaminases était d'au moins 3 fois la limite supérieure de la normale au cours des études de 6 semaines et de 8 semaines sur la dépression bipolaire variait entre 0 et 0,5 % chez les patients traités par VRAYLAR, selon la posologie du groupe, et était de 0,4 % chez les patients recevant le placebo. La plupart des cas d'élévation du taux de transaminases étaient asymptomatiques et dans la majorité d'entre eux, des facteurs de confusion étaient présents, comme la prise récente ou concomitante de médicaments, des antécédents d'élévation des taux de transaminases, de légères élévations des taux de transaminases par rapport aux valeurs initiales ou un test sérologique positif pour l'hépatite au début de l'étude, des antécédents de consommation ou d'abus d'alcool. Voir [4.1 Considérations posologiques](#); 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Surveillance et examens de laboratoire](#).

La proportion de patients dont le taux de CPK a augmenté pour dépasser 1 000 U/L au cours des études de 6 semaines sur la schizophrénie variait entre 4 et 6 % chez les patients traités par VRAYLAR, et augmentait avec la dose, et était de 4 % chez les patients recevant le placebo. La proportion de patients dont le taux de CPK a augmenté pour dépasser 1 000 U/L au cours des études ouvertes à long terme (48 semaines) était de 8,7 %. La proportion de patients dont le taux de CPK a augmenté pour dépasser 1 000 U/L au cours des études de 3 semaines sur la manie bipolaire était d'environ 4 % chez les patients traités par VRAYLAR et chez ceux recevant le placebo. La proportion de patients dont le taux de CPK a augmenté pour dépasser 1 000 U/L au cours des études de 6 semaines et de 8 semaines sur la dépression bipolaire variait entre 0,2 et 1 % chez les patients traités par VRAYLAR et était de 0,2 % chez les patients recevant le placebo.

##### **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**

L'effet indésirable ci-dessous a été signalé après l'homologation de VRAYLAR.

Comme les effets indésirables observés après la commercialisation sont signalés volontairement et qu'ils sont survenus au sein d'une population dont on ne connaît pas la taille, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané** : syndrome de Stevens-Johnson

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.1 Interactions médicamenteuses graves**

### Interactions médicamenteuses graves

L'administration concomitante de doses thérapeutiques de cariprazine et d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants ou modérés de la CYP3A4 n'a pas été étudiée et peut entraîner une modification importante de l'exposition à la cariprazine.

- L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés de la CYP3A4 est contre-indiquée durant le traitement par VRAYLAR et pendant au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement par VRAYLAR. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#) et [9.5 Interactions médicament-aliment](#).
- L'administration concomitante d'inducteurs puissants ou modérés de la CYP3A4 est contre-indiquée durant le traitement par VRAYLAR. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#) et [9.6 Interactions médicament-plante médicinale](#).

## 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La cariprazine est métabolisée principalement par la CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par la CYP2D6 en métabolite déméthylé, la desméthyle cariprazine (DCAR). La DCAR est ensuite métabolisée à son tour en métabolite didéméthylé, la didesméthyle cariprazine (DDCAR) par la CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par la CYP2D6. La DDCAR est alors métabolisée par la CYP3A4 en métabolite hydroxylé.

D'après les résultats in vitro, la cariprazine est susceptible d'agir comme un inducteur de la CYP3A4 et de la CYP3A5 au niveau de l'intestin. À des concentrations importantes sur le plan clinique, la cariprazine et ses métabolites, la DCAR et la DDCAR, ne devraient pas induire les enzymes hépatiques CYP3A4, CYP3A5, CYP1A2 et CYP2B6 ni inhiber l'activité des enzymes CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 et 3A5.

D'après les résultats in vitro, la cariprazine est susceptible d'agir comme un inhibiteur faible de la glycoprotéine P (P-gp) au niveau de l'intestin. À des concentrations importantes sur le plan clinique, la cariprazine et ses métabolites, la DCAR et la DDCAR, ne devraient pas inhiber les polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 et 1B3 (OATP1B1 et OATP1B3), la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), le transporteur de cations organiques 2 (OCT2), ni les transporteurs d'anions organiques 1 et 3 (OAT1 et OAT3).

Les résultats in vitro ont montré que la cariprazine et ses métabolites, la DCAR et la DDCAR, ne sont pas des substrats de la P-gp, de l'OATP1B1, de l'OATP1B3, ni de la BCRP. Par conséquent, il ne devrait y avoir aucune interaction entre VRAYLAR et les inhibiteurs de la P-gp, de l'OATP1B1, de l'OATP1B3 et de la BCRP.

## 9.3 Interactions médicament-comportement

### Alcool et médicaments agissant sur le SNC

Étant donné que la cariprazine agit principalement sur le système nerveux central, la prudence s'impose lorsque VRAYLAR est pris avec d'autres médicaments agissant sur le SNC et de l'alcool.

### Tabagisme

VRAYLAR n'est pas un substrat de la CYP1A2. Par conséquent, le tabagisme ne devrait avoir aucun effet sur le comportement pharmacocinétique de VRAYLAR. Aucun ajustement posologique de VRAYLAR n'est nécessaire chez les patients qui fument.

## 9.4 Interactions médicament-médicament

**Tableau 14 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Le tableau ci-dessous repose sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
<p><b>Inhibiteurs puissants de la CYP3A4</b> itraconazole, kétoconazole, clarithromycine, inhibiteurs de la protéase</p> <p><b>Inhibiteurs modérés de la CYP3A4</b> diltiazem, érythromycine</p> <p><b>Inhibiteurs faibles de la CYP3A4</b> cimétidine, ranitidine</p>	EC	L'administration concomitante de VRAYLAR (0,5 mg/jour) et d'un inhibiteur puissant de la CYP3A4, le kétoconazole, durant une courte période (4 jours) a fait doubler la concentration plasmatique totale de cariprazine (cariprazine et métabolites actifs). L'administration concomitante de doses thérapeutiques à l'état d'équilibre et d'inhibiteurs de la CYP3A4 n'a pas été évaluée, et on ignore si d'autres augmentations de l'exposition totale à la cariprazine peuvent survenir dans le cadre d'une administration concomitante de plus longue durée, en raison de la longue demi-vie des fractions actives de la cariprazine.	<p>L'administration concomitante d'un inhibiteur puissant ou modéré de la CYP3A4 est contre-indiquée durant le traitement par VRAYLAR et pendant au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement par VRAYLAR.</p> <p>La prudence est de mise lorsque VRAYLAR est administré avec un inhibiteur faible de la CYP3A4. Voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a>.</p>
<p><b>Inducteurs puissants et modérés de la CYP3A4</b> rifampine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, éfavirenz, bosentan, millepertuis</p>	T	La CYP3A4 étant à l'origine de la formation et de l'élimination des métabolites actifs de la cariprazine, l'administration concomitante de VRAYLAR et d'un inducteur puissant ou modéré de la CYP3A4 peut entraîner une diminution importante de l'exposition totale à la cariprazine. On ignore l'effet final sur le médicament actif et ses métabolites, car l'effet des inducteurs de la CYP3A4 sur l'exposition à VRAYLAR n'a pas été évalué.	<p>L'administration concomitante d'un inducteur puissant ou modéré de la CYP3A4 est contre-indiquée durant le traitement par VRAYLAR. Voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a>.</p>
<p><b>Substrats de la CYP3A4</b> midazolam, triazolam</p>	T	D'après les résultats in vitro, la cariprazine est susceptible d'agir comme un inducteur de la CYP3A4 au niveau de l'intestin. L'effet de VRAYLAR	<p>La prudence est de mise si VRAYLAR est administré en concomitance avec un substrat de la CYP3A4. Une surveillance supplémentaire</p>

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		sur l'exposition aux substrats de la CYP3A4 n'a pas été évalué.	et des ajustements de la dose peuvent être nécessaires.
<b>Contraceptifs oraux</b>	EC	Lors d'une étude clinique menée chez des femmes atteintes de schizophrénie, l'administration de plusieurs doses de cariprazine (6 mg/jour) n'a produit aucun effet significatif sur la pharmacocinétique d'une dose unique d'un contraceptif oral combiné renfermant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel, d'après la $C_{max}$ et l' $ASC_{0-inf}$ .	Les femmes aptes à procréer doivent utiliser des méthodes de contraception très efficaces pendant le traitement et durant au moins 12 semaines après la fin du traitement. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <a href="#">Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes</a> et <a href="#">7.1.1 Femmes enceintes</a> .
<b>Substrats de la glycoprotéine P</b> dabigatran, digoxine	T	D'après les résultats in vitro, la cariprazine est susceptible d'agir comme un inhibiteur de la P-gp au niveau de l'intestin. L'effet de VRAYLAR sur l'exposition aux substrats de la P-gp n'a pas été évalué.	La prudence est de mise si VRAYLAR est administré en concomitance avec un substrat de la P-gp. Une surveillance supplémentaire et des ajustements de la dose peuvent être nécessaires.
<b>Inhibiteurs de la pompe à protons</b> pantoprazole	EC	L'administration concomitante de pantoprazole (40 mg/jour), un inhibiteur de la pompe à protons, et de VRAYLAR (6 mg/jour) pendant 15 jours à des patients atteints de schizophrénie n'a pas eu d'effet sur l'exposition à la cariprazine à l'état d'équilibre, d'après la $C_{max}$ et l' $ASC_{0-24}$ .	L'administration concomitante d'un inhibiteur de la pompe à protons ne devrait pas diminuer l'efficacité de VRAYLAR.
Légende : É = étude de cas; EC = étude clinique; T = théorique; $C_{max}$ = concentration sérique maximale; $ASC_{0-inf}$ = aire sous la courbe extrapolée à un temps infini; $ASC_{0-24}$ = aire sous la courbe pendant 24 heures			

Inhibiteurs de la CYP2D6 :

Les résultats in vitro ont montré que la voie métabolique de la CYP2D6 joue un rôle mineur dans le métabolisme de la cariprazine. Par conséquent, les inhibiteurs de la CYP2D6 ne devraient pas influencer sur le comportement pharmacocinétique de la cariprazine, de la DCAR ou de la DDCAR.

## 9.5 Interactions médicament-aliment

Dans les études cliniques, VRAYLAR a été administré sans égard aux aliments.

Une étude consacrée aux interactions médicament-aliment a montré que les aliments n'avaient aucun effet important sur la  $C_{max}$  ou l'ASC<sub>t</sub>. Cependant, l'administration à jeun de VRAYLAR à raison de 1,5 mg avec un repas hypercalorique et riche en matières grasses a allongé de 4,0 (3,0-9,0) heures à 9,0 (2,0-12,0) heures le temps médian (minimum-maximum) écoulé jusqu'à l'atteinte de la  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ).

Le pamplemousse est un inhibiteur connu de la CYP3A4. L'administration concomitante de VRAYLAR et d'inhibiteurs puissants ou modérés de la CYP3A4 est contre-indiquée. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#). Il faut demander aux patients d'éviter de consommer du pamplemousse ou des produits contenant du pamplemousse durant le traitement par VRAYLAR et pendant au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement.

### 9.6 Interactions médicament- plante médicinale

Le millepertuis (herbe de Saint-Jean) est un inducteur connu de la CYP3A4. L'administration concomitante de VRAYLAR et d'inducteurs puissants ou modérés de la CYP3A4 est contre-indiquée. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicaments-médicaments](#).

### 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le mode d'action de la cariprazine dans le traitement de la schizophrénie et du trouble bipolaire de type I est inconnu. Cependant, l'effet thérapeutique de la cariprazine pourrait faire intervenir la combinaison d'une activité agoniste partielle sur les récepteurs dopaminergiques centraux  $D_3$  et  $D_2$  et sur les récepteurs sérotoninergiques (5-HT) de sous-type 1A (5-HT<sub>1A</sub>) et d'une activité antagoniste sur ceux de sous-type 2A (5-HT<sub>2A</sub>). La cariprazine produit 2 principaux métabolites, la DCAR et la DDCAR, dont le profil de liaison aux récepteurs in vitro et le profil d'activité fonctionnelle sont semblables à ceux de la molécule mère.

### 10.2 Pharmacodynamie

La cariprazine est un agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques  $D_3$  et  $D_2$  possédant une forte affinité de liaison in vitro pour les récepteurs dopaminergiques  $D_3$  ( $K_i = 0,085$  à  $0,3$  nM) et  $D_2$  (valeurs  $K_i$  :  $D_{2L} = 0,49$  à  $0,71$  nM et  $D_{2S} = 0,69$  nM). La cariprazine exerce une activité agoniste partielle sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub> pour lesquels elle possède une forte affinité de liaison in vitro ( $K_i = 1,4$  à  $2,6$  nM) et une activité antagoniste sur les récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> et 5-HT<sub>2A</sub> ainsi que sur les récepteurs  $H_1$  de l'histamine pour lesquels elle possède une affinité de liaison élevée à modérée (valeurs  $K_i$  : 5-HT<sub>2B</sub> =  $0,58$  à  $1,1$  nM; 5-HT<sub>2A</sub> =  $18,8$  nM;  $H_1 = 23,2$  nM, respectivement). La cariprazine montre une affinité de liaison plus faible pour les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> et les récepteurs adrénergiques  $\alpha_{1A}$  (valeurs  $K_i$  : 5-HT<sub>2C</sub> =  $134$  nM et  $\alpha_{1A} = 155$  nM, respectivement) et n'a pas d'affinité de liaison marquée pour les récepteurs cholinergiques muscariniques ( $CI_{50} > 1\ 000$  nM).

## Hémodynamie et électrophysiologie cardiaque

Dans une étude d'évaluation électrocardiographique à double insu, comparative avec placebo et médicament de référence, et à groupes parallèles, des patients atteints de schizophrénie ou d'un trouble schizoaffectif ont été répartis aléatoirement pour recevoir des doses suprathérapeutiques de cariprazine de 9 mg/jour et de 18 mg/jour (n = 63) ou un placebo et de la rispéridone (n = 66). Afin d'atteindre dans un court laps de temps à l'aide de doses suprathérapeutiques des concentrations plasmatiques de cariprazine, de DCAR et de DDCAR qui seraient similaires aux concentrations à l'état d'équilibre atteintes avec la dose maximale recommandée de 6 mg/jour, les patients du groupe cariprazine ont reçu le placebo du 1<sup>er</sup> au 5<sup>e</sup> jour, puis ont eu leur dose de cariprazine augmentée comme suit : de 1,5 mg/jour à 6 mg/jour du 6<sup>e</sup> au 9<sup>e</sup> jour; à 9 mg/jour du 10<sup>e</sup> au 20<sup>e</sup> jour; de 12 mg/jour à 15 mg/jour du 21<sup>e</sup> au 24<sup>e</sup> jour; et à 18 mg/jour du 25<sup>e</sup> au 35<sup>e</sup> jour. La C<sub>max</sub> moyenne pour la cariprazine (22,8 ng/mL) et la C<sub>max</sub> moyenne pour la DCAR (4,8 ng/mL) rapportées pour la dose suprathérapeutique de 9 mg/jour le 20<sup>e</sup> jour étaient similaires à celles rapportées pour la dose thérapeutique de 6 mg/jour à l'état d'équilibre dans les autres études, tandis que la C<sub>max</sub> moyenne pour la DDCAR (23,1 ng/mL) était plus faible. Les C<sub>max</sub> moyennes obtenues avec la dose suprathérapeutique de 18 mg/jour le 34<sup>e</sup> jour étaient le double de celles obtenues avec la dose thérapeutique de 6 mg/jour à l'état d'équilibre dans les autres études.

Dans le groupe recevant le placebo et la rispéridone, les patients ont reçu le placebo du 1<sup>er</sup> au 5<sup>e</sup> jour, la rispéridone à 4 mg/jour du 7<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour, le placebo du 16<sup>e</sup> au 20<sup>e</sup> jour, la rispéridone à 4 mg/jour du 21<sup>e</sup> au 29<sup>e</sup> jour et le placebo du 30<sup>e</sup> au 34<sup>e</sup> jour. Un médicament de référence ou un placebo était administré les jours 6 et 35, selon le schéma croisé emboîté.

Les évaluations électrocardiographiques ont été réalisées le 20<sup>e</sup> jour et le 34<sup>e</sup> jour, et les résultats ont été comparés aux données de référence du 5<sup>e</sup> jour. La tension artérielle a été mesurée quotidiennement.

Tension artérielle :

La cariprazine a entraîné une augmentation des tensions artérielles systolique (TAS) et diastolique (TAD).

Le jour 20, la variation moyenne de la TAS par rapport au départ allait de -3,7 mm Hg à -2,9 mm Hg chez les patients recevant le placebo et la rispéridone et de 5,3 mm Hg à 5,4 mm Hg chez les patients recevant la cariprazine à raison de 9 mg/jour, tandis que la variation moyenne de la TAD par rapport au départ allait de -2,6 mm Hg à -0,8 mm Hg chez les patients recevant le placebo et la rispéridone et de 4,9 mm Hg à 5,2 mm Hg chez les patients recevant la cariprazine à raison de 9 mg/jour.

Le jour 34, la variation moyenne de la TAS par rapport au départ allait de -3,8 mm Hg à -3,3 mm Hg chez les patients recevant le placebo et la rispéridone et de 5,2 mm Hg à 5,4 mm Hg chez les patients recevant la cariprazine à raison de 18 mg/jour, tandis que la variation moyenne de la TAD par rapport au départ allait de -2,3 mm Hg à -1,4 mm Hg chez les patients recevant le placebo et la rispéridone et de 4,3 mm Hg à 5,8 mm Hg chez les patients recevant la cariprazine à raison de 18 mg/jour.

Fréquence cardiaque :

La cariprazine a été associée à une augmentation de la fréquence cardiaque. La différence maximale par rapport au groupe placebo-rispéridone en ce qui concerne la variation moyenne de la fréquence cardiaque par rapport au départ était de 7,2 bpm (intervalle de confiance [IC] à 90 % : 4,1 à 10,4) le jour 20 pendant le traitement par la cariprazine à raison de 9 mg/jour et de 8,2 bpm (IC à 90 % : 4,8 à 11,6) le jour 34 pendant le traitement par la cariprazine à raison de 18 mg/jour.

Intervalle QTc :

La rispéridone et son métabolite actif, la palipéridone, causent un allongement de l'intervalle QTc. Le 20<sup>e</sup> jour, la variation moyenne de l'intervalle QTcF (corrigé selon la méthode de Fridericia) par rapport

au début de l'étude allait de 6,2 ms à 10,4 ms dans le groupe placebo-risperidone et de 1,7 ms à 5,6 ms dans le groupe cariprazine à la dose de 9 mg/jour. Le jour 34, la variation moyenne de l'intervalle QTcF par rapport au début de l'étude allait de 4,5 ms à 8,3 ms dans le groupe placebo-risperidone et de 1,0 ms à 5,3 ms dans le groupe cariprazine à la dose de 18 mg/jour.

Selon un modèle concentration-réponse de la relation entre la variation moyenne de l'intervalle QTcF par rapport au début de l'étude et la cariprazine totale (la combinaison de la molécule mère et de ses deux principaux métabolites actifs, la DCAR et la DDCAR), aucun effet important sur l'intervalle QTcF n'était prévisible pour les concentrations de cariprazine totale allant jusqu'à 200 nmol/L. La  $C_{max}$  moyenne de la cariprazine totale à l'état d'équilibre pendant le traitement à la dose thérapeutique maximale recommandée de 6 mg/jour devrait être d'environ 100 à 150 nmol/L.

En raison du plan prévoyant des augmentations de la dose, les comparaisons entre les doses de 9 mg/jour et de 18 mg/jour ne sont pas contrôlées en fonction des effets temporels et séquentiels.

### 10.3 Pharmacocinétique

L'activité de VRAYLAR serait attribuable à la cariprazine et à ses 2 principaux métabolites actifs, la DCAR et la DDCAR, qui sont pharmacologiquement équipotents à la cariprazine.

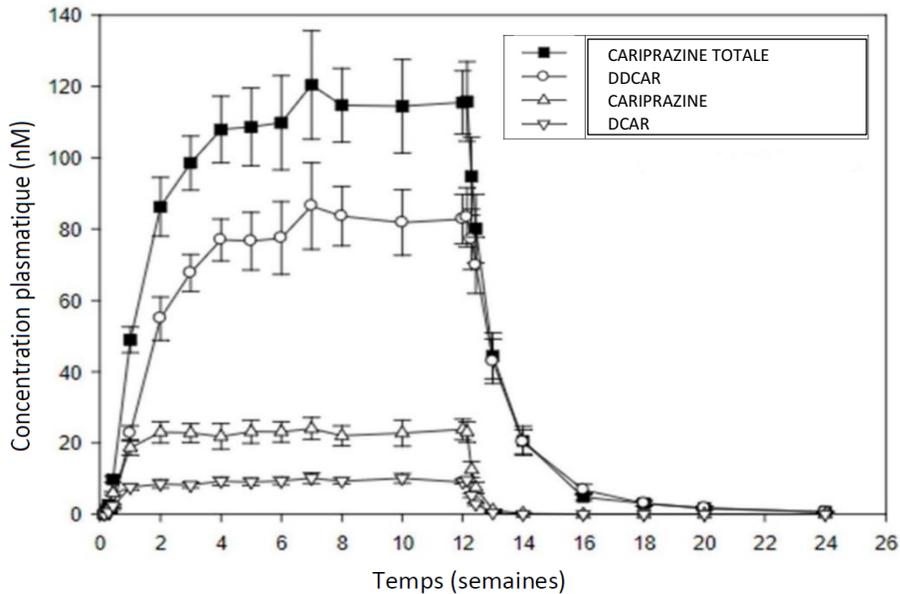
Une étude de 12 semaines a montré qu'après l'administration de doses multiples de VRAYLAR, les concentrations moyennes de cariprazine et de DCAR ont atteint l'état d'équilibre vers la 1<sup>re</sup> à la 2<sup>e</sup> semaine, et les concentrations moyennes de DDCAR ont semblé tendre à un état d'équilibre vers la 4<sup>e</sup> à la 8<sup>e</sup> semaine ([Figure 1](#)). La demi-vie efficace fondée sur le temps nécessaire pour atteindre 90 % de l'état d'équilibre, estimée à partir des courbes de la concentration moyenne en fonction du temps, est de 2 à 4 jours pour la cariprazine, d'environ 1 à 2 jours pour la DCAR et d'environ 1 à 3 semaines pour la DDCAR. Le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre du principal métabolite actif, la DDCAR, était variable d'un patient à l'autre, l'état d'équilibre n'étant pas atteint chez certains patients à la fin de la 12<sup>e</sup> semaine de traitement. Voir [4.1 Considérations posologiques](#) et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Effets indésirables tardifs](#). La concentration moyenne de la DCAR et de la DDCAR est d'environ 30 % et 400 %, respectivement, de la concentration de la cariprazine à la fin de la 12<sup>e</sup> semaine de traitement.

Après l'arrêt du traitement par VRAYLAR, les concentrations plasmatiques de la cariprazine, de la DCAR et de la DDCAR ont diminué de façon multi-exponentielle. La concentration plasmatique moyenne de la DDCAR a diminué d'environ 50 %, 1 semaine après la dernière dose, et les concentrations moyennes de la cariprazine et de la DCAR ont chuté d'environ 50 % en environ 1 jour. Une diminution de l'exposition plasmatique d'environ 90 % a été observée après 1 semaine pour la cariprazine et la DCAR et après environ 4 semaines pour la DDCAR. Après l'administration d'une seule dose de 1 mg de cariprazine, la DDCAR était toujours détectable 8 semaines plus tard.

D'après une analyse pharmacocinétique de population, les demi-vies d'élimination terminale (moyenne  $\pm$  écart-type [É-T]) sont de 10,1  $\pm$  0,66 jour pour la cariprazine, de 5,9  $\pm$  2,8 jours pour la DCAR, de 19,1  $\pm$  9,25 jours pour la DDCAR et de 8,9  $\pm$  9,19 jours pour la cariprazine totale.

Après l'administration de doses multiples de VRAYLAR, l'exposition plasmatique à la cariprazine, à la DCAR et à la DDCAR augmente de façon presque proportionnelle pour toute la plage de doses thérapeutiques.

**Figure 1 Profil des concentrations plasmatiques (moyenne  $\pm$  ET) en fonction du temps pendant et après un traitement de 12 semaines par la cariprazine à 6 mg/jour<sup>a,b</sup>**



a. Concentrations minimales au cours du traitement par la cariprazine à 6 mg/jour.

CARIPRAZINE TOTALE : somme des concentrations de la cariprazine, de la DCAR et de la DDCAR.

b. Le profil de concentration plasmatique en fonction du temps présenté est fondé sur l'étude A002-A11. Des comprimés de cariprazine étaient administrés par voie orale 1 fois par jour pendant 12 semaines à des patients japonais atteints de schizophrénie (n = 16); on commençait par une dose initiale de 1,5 mg/jour le jour 1 suivie d'une augmentation quotidienne de la dose pendant 1 à 4 jours jusqu'à l'atteinte d'une dose finale fixe de 6 mg/jour pendant 12 semaines (voir Populations particulières et états pathologiques).

### Absorption

Après l'administration d'une seule dose de VRAYLAR, la concentration plasmatique maximale de la cariprazine a été atteinte en environ 3 à 6 heures. Voir [9.5 Interactions médicament-aliment](#).

### Distribution

La cariprazine et ses principaux métabolites actifs sont fortement liés (91 à 97 %) aux protéines plasmatiques.

### Métabolisme

La cariprazine est métabolisée principalement par la CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par la CYP2D6 en DCAR. La DCAR est ensuite métabolisée à son tour en DDCAR par la CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par la CYP2D6. La DDCAR est alors métabolisée par la CYP3A4 en métabolite hydroxylé.

### Élimination

Après l'administration d'une dose de cariprazine de 12,5 mg/jour pendant 27 jours à des patients atteints de schizophrénie, environ 21 % de la dose quotidienne a été retrouvée dans l'urine, et environ 1,2 %, sous forme de cariprazine inchangée.

## Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants**

L'utilisation de VRAYLAR n'est pas approuvée chez les enfants.

- **Personnes âgées**

Dans une analyse pharmacocinétique de population, l'âge n'a eu aucun effet significatif sur le comportement pharmacocinétique de la cariprazine, de la DCAR ou de la DDCAR chez les patients âgés de 18 à 65 ans. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge chez les adultes âgés de 18 à 65 ans. L'effet de l'âge chez les patients âgés (plus de 65 ans) sur le comportement pharmacocinétique, l'efficacité et l'innocuité de la cariprazine n'a pas été évalué. La prudence est de mise lorsqu'on traite des patients âgés. Voir [1.2 Personnes âgées](#); [4.1 Considérations posologiques](#); [7.1.4 Personnes âgées](#).

- **Sexe**

Dans une analyse pharmacocinétique de population, le sexe n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur le comportement pharmacocinétique de la cariprazine, de la DCAR ou de la DDCAR. Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie en fonction du sexe.

- **Polymorphisme génétique**

D'après l'analyse pharmacocinétique de population finale, aucune différence statistiquement significative d'exposition à la cariprazine, à la DCAR ou à la DDCAR et à la cariprazine totale n'a été observée entre les patients dont l'activité métabolique de la CYP2D6 est faible et ceux dont l'activité métabolique de la CYP2D6 est importante.

- **Origine ethnique**

D'après une analyse pharmacocinétique de population (n = 2 036) et comparativement à l'ASC de la cariprazine totale mesurée chez les patients blancs (n = 961), l'ASC de la cariprazine totale était 45 % plus élevée chez les patients asiatiques (n = 312) et 24 % moins élevée chez les patients noirs (n = 689). Ces différences étaient attribuables à l'effet combiné de la race et du poids sur le comportement pharmacocinétique de la cariprazine. Chez les sujets ayant un poids corporel plus faible (33 à 63 kg), l'ASC de la cariprazine totale était 36 % plus élevée que celle des sujets du groupe de référence dont le poids allait de 74 à 82 kg. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de la race, mais il faut faire preuve de prudence lorsqu'on augmente la dose à plus de 4,5 mg chez les patients ayant un poids corporel faible ( $\leq 63$  kg).

- **Insuffisance hépatique**

Comparativement à celle observée chez des sujets en bonne santé, l'exposition à la cariprazine totale ( $C_{max}$  et ASC) chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (score de Child-Pugh de 5 à 9) a diminué de 16 à 20 % et de 11 à 14 %, respectivement, après l'administration de doses quotidiennes de 0,5 mg de cariprazine (une dose sous-thérapeutique) pendant 14 jours. Dans cette étude, aucun sujet n'a été exposé à des doses thérapeutiques de cariprazine et il n'a pas été possible de déterminer le plein effet de l'exposition à la cariprazine, car l'état d'équilibre n'a pas été atteint pour l'un des métabolites, la DDCAR.

Dans une analyse pharmacocinétique de population (n = 2 036), aucune différence cliniquement significative n'a été observée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (n = 290) en ce qui concerne le comportement pharmacocinétique de la cariprazine et de ses métabolites, tandis que l'effet d'une insuffisance hépatique modérée reste difficile à déterminer en raison de l'échantillon de

très petite taille (n = 4) et d'autres variables confusionnelles. Par conséquent, VRAYLAR devrait être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance hépatique modérée.

L'effet d'une insuffisance hépatique grave sur le comportement pharmacocinétique de la cariprazine et de ses métabolites n'a pas été évalué. Par conséquent, l'administration de VRAYLAR à des patients atteints d'insuffisance hépatique grave n'est pas recommandée.

- **Insuffisance rénale**

La cariprazine et ses principaux métabolites actifs sont excrétés en très faible quantité dans l'urine. Les analyses pharmacocinétiques n'ont mis en évidence aucun lien significatif entre la clairance plasmatique et la clairance de la créatinine. D'après une analyse pharmacocinétique de population (n = 2 036), aucune différence cliniquement significative sur le comportement pharmacocinétique de la cariprazine et de ses métabolites n'a été observée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère (n = 353) ou modérée (n = 20). L'effet de l'insuffisance rénale grave sur le comportement pharmacocinétique de la cariprazine et de ses métabolites n'a pas été évalué. Par conséquent, l'administration de VRAYLAR aux patients atteints d'insuffisance rénale grave n'est pas recommandée.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Garder à une température entre 15 et 30 °C. Protéger les gélules à 3 mg et à 4,5 mg de la lumière pour éviter la décoloration.

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

La mise au rebut des gélules VRAYLAR doit se faire conformément aux recommandations sur l'élimination des déchets pharmaceutiques présentant un risque biologique.

## **12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

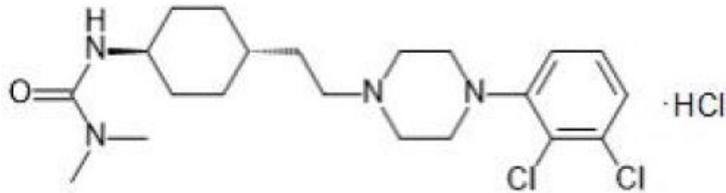
Il n'y a aucune particularité de manipulation du produit.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	chlorhydrate de cariprazine
Nom chimique :	trans-N-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazine-1-yl]éthyl]cyclohexyl}-N',N'-diméthylurée, chlorhydrate
Formule moléculaire	C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O
et masse moléculaire :	463,9 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche à presque blanche. La forme polymorphe I du chlorhydrate de cariprazine est la forme la plus stable et pertinente pouvant être différenciée sans équivoque de la forme polymorphe III par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier.

Presque insoluble dans l'isopropanol et la N,N-diméthylformamide

Très légèrement soluble dans l'acétone, l'acétonitrile et l'eau

Légèrement soluble dans le dichlorométhane et l'éthanol

Très soluble dans le méthanol

La solubilité du chlorhydrate de cariprazine est maximale à un pH d'environ 3

Le tableau suivant présente la solubilité de la substance médicamenteuse, le chlorhydrate de cariprazine, pour chacune des valeurs de la fourchette des pH physiologiques (1,2 à 6,8).

pH	Milieu	Solubilité (moyenne, mg/mL)
1	HCl à 0,1N	3,5
3	Solution tampon de phtalate USP	6,0
4,5	Solution tampon de phosphate EP	13,8
5,5	Solution tampon de phosphate EP	0,27
6,8	Solution tampon de phosphate EP	0,005
7,5	Solution tampon de phosphate EP	0,001

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Études cliniques par indication

#### Schizophrénie

L'efficacité de VRAYLAR dans le traitement de la schizophrénie a été établie par 3 études de 6 semaines, à répartition aléatoire, à double insu et comparatives avec placebo ainsi que par une étude à répartition aléatoire de plus longue durée comportant une période d'arrêt du traitement. Toutes les études ont été menées chez des patients (âgés de 18 à 60 ans) qui satisfaisaient aux critères de définition de la schizophrénie décrits dans le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, 4<sup>e</sup> édition, texte révisé (DSM-IV-TR) et qui présentaient une exacerbation aiguë des symptômes psychotiques. Le plan des études et les caractéristiques démographiques des patients sont présentés au Tableau 15 pour les études de courte durée et au Tableau 17 pour l'étude à répartition aléatoire comportant une période d'arrêt du traitement. Les résultats sont présentés au Tableau 16 pour les études de courte durée et au Tableau 18 pour l'étude à répartition aléatoire comportant une période d'arrêt du traitement.

#### Plan et caractéristiques démographiques des études de 6 semaines sur la schizophrénie

Dans les études RGH-MD-16 et RGH-MD-04, un schéma thérapeutique à dose fixe a été utilisé pour comparer VRAYLAR à 1,5 mg/jour, à 3 mg/jour ou à 4,5 mg/jour à un placebo (étude RGH-MD-16) et VRAYLAR à 3 mg/jour et à 6 mg/jour à un placebo (étude RGH-MD-04). Les 2 études comprenaient un groupe témoin traité par un médicament de référence (rispéridone ou aripiprazole) pour évaluer la sensibilité de l'étude. Dans les 2 études, les patients répartis aléatoirement pour recevoir VRAYLAR ont commencé le traitement à la dose de 1,5 mg/jour et, dans l'étude RGH-MD-16, l'un des groupes de traitement a reçu VRAYLAR à 1,5 mg/jour pour toute la durée de l'étude. Chez les patients s'étant vu attribuer une dose supérieure à 1,5 mg/jour, la dose a été augmentée par paliers de 1,5 mg chaque jour. Le jour 2, la dose a été augmentée à 3 mg chez les patients s'étant vu attribuer une dose de 3 mg/jour ou plus, le jour 3, la dose a été augmentée à 4,5 mg chez les patients s'étant vu attribuer une dose de 4,5 mg/jour ou plus et le jour 4, la dose a été augmentée à 6 mg chez les patients s'étant vu attribuer la dose de 6 mg/jour. Une fois que les patients ont atteint leur dose attribuée, ils ont continué de recevoir cette dose pour toute la durée de l'étude.

Dans l'étude RGH-MD-05, un schéma thérapeutique à dose fixe et variable a été utilisé pour comparer VRAYLAR à une dose de 3 à 6 mg/jour (groupe recevant une dose faible) et VRAYLAR à une dose de 6 à 9 mg/jour (groupe recevant une dose élevée) à un placebo. Tous les patients répartis aléatoirement pour recevoir VRAYLAR ont commencé le traitement à la dose de 1,5 mg/jour. La dose a été augmentée à 3 mg/jour le jour 2 chez tous les patients des 2 groupes traités par VRAYLAR et cette dose de 3 mg/jour a été maintenue pendant les 2 premières semaines dans le groupe recevant une dose faible. Dans le groupe recevant une dose élevée, la dose a été augmentée à 4,5 mg/jour le jour 3 et à 6 mg/jour à partir du jour 4, puis cette dose de 6 mg/jour a été maintenue pendant les 2 premières semaines chez les patients de ce groupe. Le jour 14, les patients de l'un ou l'autre des groupes traités par VRAYLAR qui présentaient une réponse insatisfaisante, définie comme une réduction de moins de 20 % du score total à l'échelle PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale* ou échelle d'évaluation des syndromes positif et négatif) entre le début de l'étude et la fin de la semaine 2 et un score supérieur ou égal à 4 à l'échelle CGI-S (*Clinical Global Impressions-Severity* ou échelle d'évaluation de l'impression clinique globale de la gravité), et qui n'avaient pas de difficulté importante à tolérer le médicament voyaient leur dose être augmentée par paliers de 1,5 mg. Dans le groupe recevant une dose faible, la dose a été augmentée à 4,5 mg/jour les jours 14 et 15 et à 6 mg/jour par la suite. Dans le groupe recevant une dose élevée, la

dose a été augmentée à 7,5 mg/jour les jours 14 et 15 et à 9 mg/jour par la suite. Les doses étaient fixes de la fin de la semaine 3 à la semaine 6.

Les échelles PANSS et CGI-S ont été utilisées comme instruments de mesure des paramètres d'évaluation de l'efficacité principal et secondaires, respectivement, pour évaluer les signes et les symptômes psychopathologiques au cours de chaque étude.

- L'échelle PANSS est un questionnaire à 30 items visant à évaluer les symptômes positifs de la schizophrénie (7 items), les symptômes négatifs de la schizophrénie (7 items), ainsi que la psychopathologie générale (16 items), notés individuellement sur une échelle de 1 (absence de symptômes) à 7 (symptômes extrêmes); le score total à l'échelle PANSS peut varier de 30 à 210 (score indiquant le plus haut degré de gravité).
- L'échelle CGI-S est une échelle validée utilisée par le clinicien pour mesurer l'état pathologique actuel du patient et son état clinique général sur une échelle de 1 (état normal, aucunement malade) à 7 points (gravement malade).

Le paramètre d'évaluation principal de chaque étude était la variation du score total à l'échelle PANSS entre le début de l'étude et la fin de la semaine 6. La variation par rapport aux valeurs initiales dans le groupe traité par VRAYLAR et le groupe témoin traité par un médicament de référence a été comparée à la variation observée dans le groupe recevant le placebo.

**Tableau 15 Résumé des caractéristiques démographiques des patients des études cliniques de 6 semaines sur la schizophrénie (population en intention de traiter)**

N° de l'étude	Plan de l'étude	Dose, durée du traitement (dose quotidienne par voie orale)	Sujets de l'étude (n)	Âge médian (plage)	Sexe
Étude RGH-MD-16	Phase IIb, répartition aléatoire, double insu, comparative avec placebo et médicament de référence, groupes parallèles, dose fixe	VRAYLAR à 1,5 mg ou 3 mg ou 4,5 mg, ou rispéridone à 4 mg ou placebo 6 semaines	Placebo (148)  VRAYLAR à 1,5 mg (140) à 3 mg (140) à 4,5 mg (145)  Rispéridone à 4 mg/jour (138)	35,0 ans (18 à 61 ans)	n = 711  491 H / 220 F
Étude RGH-MD-04	Phase III, répartition aléatoire, double insu, comparative avec placebo et médicament de référence, groupes parallèles, dose fixe, évaluation de l'efficacité et de l'innocuité	VRAYLAR à 3 mg ou 6 mg, ou aripiprazole à 10 mg ou placebo 6 semaines	Placebo (149)  VRAYLAR à 3 mg (151) à 6 mg (154)  Aripiprazole à 10 mg/jour (150)	38,0 ans (18 à 63 ans)	n = 604  378 H / 226 F

N° de l'étude	Plan de l'étude	Dose, durée du traitement (dose quotidienne par voie orale)	Sujets de l'étude (n)	Âge médian (plage)	Sexe
Étude RGH-MD-05	Phase III, répartition aléatoire, double insu, comparative avec placebo, groupes parallèles, dose fixe ou variable	VRAYLAR de 3 à 6 mg ou de 6 à 9 mg, ou placebo  6 semaines	Placebo (145)  VRAYLAR de 3 à 6 mg (147) de 6 à 9 mg (147)	35,0 ans (18 à 60 ans)	n = 439  335 H / 104 F

### Résultats des études de 6 semaines sur la schizophrénie

Étude RGH-MD-16 : Dans une étude comparative avec placebo d'une durée de 6 semaines (n = 711) à 3 doses fixes de VRAYLAR (1,5, 3 ou 4,5 mg/jour) et à un médicament de référence (rispéridone), l'amélioration (réduction) du score total à l'échelle PANSS et du score à l'échelle CGI-S entre le début de l'étude et le moment de l'évaluation était statistiquement significative pour toutes les doses de VRAYLAR et pour le médicament de référence, comparativement à l'amélioration observée dans le groupe recevant le placebo.

Le médicament de référence a permis de confirmer la sensibilité de cette étude.

Étude RGH-MD-04 : Dans une étude comparative avec placebo d'une durée de 6 semaines (n = 604) à 2 doses fixes de VRAYLAR (3 ou 6 mg/jour) et à un médicament de référence (ariprazole), l'amélioration (réduction) du score total à l'échelle PANSS et du score à l'échelle CGI-S entre le début de l'étude et le moment de l'évaluation était statistiquement significative pour les 2 doses de VRAYLAR et pour le médicament de référence, comparativement à l'amélioration observée dans le groupe recevant le placebo. Les valeurs *p* pour les paramètres d'évaluation principal et secondaire ont été ajustées selon la procédure de hiérarchisation des tests en parallèle et par appariement.

Le médicament de référence a permis de confirmer la sensibilité de cette étude.

Étude RGH-MD-05 : Dans une étude comparative avec placebo d'une durée de 6 semaines (n = 439) à 2 éventails de doses variables de VRAYLAR (de 3 à 6 mg/jour ou de 6 à 9 mg/jour), l'amélioration (réduction) du score total à l'échelle PANSS et du score à l'échelle CGI-S entre le début de l'étude et le moment de l'évaluation était statistiquement significative pour les 2 éventails de doses de VRAYLAR, comparativement à l'amélioration observée dans le groupe recevant le placebo. Les valeurs *p* pour les paramètres d'évaluation principal et secondaire ont été ajustées selon la procédure de hiérarchisation des tests en parallèle et par appariement.

Les résultats sont résumés dans le Tableau 16. Les doses supérieures à 6 mg/jour ne procurent pas une efficacité accrue suffisante pour l'emporter sur les effets indésirables liés à la dose. Par conséquent, la dose maximale recommandée est de 6 mg/jour.

**Tableau 16 Résultats de l'analyse principale des études de 6 semaines sur la schizophrénie**

Groupe de traitement (patients en ITT)	Paramètre d'évaluation principal de l'efficacité : score total à l'échelle PANSS			
	Score moyen au début de l'étude (É-T)	Variation (MMC) par rapport aux valeurs initiales (E-T)	Comparaison du traitement et du placebo	
			DMMC <sup>a</sup> (IC à 95 %)	Valeur <i>p</i> ajustée <sup>b</sup>
Étude RGH-MD-16				
VRAYLAR à 1,5 mg* (n = 140)	97,1 (9,1)	-19,4 (1,6)	-7,6 (-11,8 à -3,3)	0,0005
VRAYLAR à 3 mg* (n = 140)	97,2 (8,7)	-20,7 (1,6)	-8,8 (-13,1 à -4,6)	< 0,0001
VRAYLAR à 4,5 mg* (n = 145)	96,7 (9,0)	-22,3 (1,6)	-10,4 (-14,6 à -6,2)	< 0,0001
Placebo (n = 148)	97,3 (9,2)	-11,8 (1,5)	--	--
Étude RGH-MD-04				
VRAYLAR à 3 mg* (n = 151)	96,1 (8,7)	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1 à -1,9)	0,0044
VRAYLAR à 6 mg* (n = 154)	95,7 (9,4)	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9 à -4,7)	< 0,0001
Placebo (n = 149)	96,5 (9,1)	-14,3 (1,5)	--	--
Étude RGH-MD-05				
VRAYLAR de 3 à 6 mg* (n = 147)	96,3 (9,3)	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3 à -2,4)	0,0029
VRAYLAR de 6 à 9 mg* <sup>c</sup> (n = 147)	96,3 (9,0)	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5 à -5,3)	< 0,0001
Placebo (n = 145)	96,6 (9,3)	-16,0 (1,6)	--	--
<p>ITT : intention de traiter; É-T : écart-type; E-T : erreur-type; MMC : moyenne des moindres carrés; IC : intervalle de confiance (non ajusté)</p> <p>a. Différence (médicament moins placebo) de variation de la moyenne des moindres carrés par rapport aux valeurs initiales</p> <p>b. Étude RGH-MD-16 : Valeur <i>p</i> ajustée selon la procédure de tests fermés, entre 3 mg et 4,5 mg, puis selon la procédure de hiérarchisation séquentielle des tests, de 3 mg/4,5 mg à 1,5 mg. L'analyse principale de la variation par rapport au départ faisait appel à un modèle d'analyse de la covariance et à l'imputation par report de la dernière observation, avec groupe de traitement et établissement de l'étude comme facteurs et valeur initiale comme covariable.</p> <p>Études RGH-MD-04 / RGH-MD-05 : Valeurs <i>p</i> ajustées selon la procédure de hiérarchisation des tests en parallèle et par appariement. L'analyse principale était un modèle à effets mixtes pour mesures répétées, avec groupes de traitement, établissement de l'étude, visite et interaction groupe de traitement x visite comme effets fixes et valeurs initiales et interaction valeurs initiales x traitement comme covariables.</p> <p>c. La dose quotidienne maximale recommandée est de 6 mg 1 fois par jour ne procurent pas une efficacité accrue suffisante pour l'emporter sur les effets indésirables liés à la dose.</p> <p>* Doses du médicament significativement supérieures au placebo sur le plan statistique.</p>				

## **Plan et caractéristiques démographiques de l'étude à long terme (jusqu'à 92 semaines) sur la schizophrénie (RGH-MD-06)**

L'étude RGH-MD-06 était une étude à répartition aléatoire et à double insu, comparative avec placebo et période d'arrêt du traitement, visant à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de VRAYLAR chez des adultes atteints de schizophrénie. L'étude a été menée chez des patients qui satisfaisaient aux critères de définition de la schizophrénie décrits dans le DSM-IV-TR et qui présentaient une exacerbation aiguë des symptômes psychotiques à leur admission à l'étude. Les patients qui avaient terminé 20 semaines de traitement en mode ouvert par la cariprazine et qui remplissaient les critères de stabilité pouvaient être répartis aléatoirement pour recevoir soit la cariprazine, soit le placebo et faire l'objet d'une observation visant à confirmer la survenue ou non d'une rechute pendant un maximum de 72 semaines pendant la phase à double insu de l'étude.

En tout, 751 patients ont été admis à l'étude et ont reçu VRAYLAR en mode ouvert à des doses de 3 à 9 mg/jour pendant 20 semaines. Pendant la phase ouverte de l'étude, tous les patients ont reçu VRAYLAR à 1,5 mg le jour 1 et ont vu leur dose augmentée à 3 mg/jour le jour 2. En fonction de la réponse et de la tolérance des patients au médicament, la dose pouvait être augmentée à 4,5 mg/jour (le jour 4), à 6 mg/jour (le jour 6) ou jusqu'à une dose maximale de 9 mg/jour (le jour 10). Durant les 6 premières semaines du traitement en mode ouvert, les ajustements posologiques étaient permis; par la suite, les patients continuaient de recevoir une dose stable allant de 3 à 9 mg/jour. Les patients qui ne toléraient pas VRAYLAR à 3 mg/jour ont cessé de participer à l'étude. En tout, 200 patients qui avaient terminé 20 semaines de traitement en mode ouvert à une dose stable de VRAYLAR (3 à 9 mg/jour) et qui remplissaient les critères de stabilité définis dans le protocole ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit un placebo, soit la cariprazine (dans un rapport de 1:1) à la même dose et faire l'objet d'une observation visant à confirmer la survenue ou non d'une rechute durant la phase à double insu de l'étude. La durée totale de l'étude était de 92 semaines. Les caractéristiques démographiques détaillées des patients sont présentées au Tableau 17.

Le paramètre d'évaluation principal était le temps écoulé avant la survenue d'une rechute. On considérait que le patient avait fait une rechute durant la période à double insu s'il satisfaisait à n'importe lequel des critères suivants : hospitalisation en raison d'une aggravation de la schizophrénie, augmentation d'au moins 30 % du score total à l'échelle PANSS, augmentation d'au moins 2 points du score à l'échelle CGI-S, automutilation, comportement agressif ou violent, idées suicidaires ou de meurtre cliniquement significatives, ou score supérieur à 4 pour au moins l'un des items suivants de l'échelle PANSS : délires (P1), désorganisation de la pensée (P2), hallucinations (P3), méfiance ou persécution (P6), hostilité (P7), non-coopération (G8) ou mauvaise maîtrise des impulsions (G14).

**Tableau 17 Résumé des caractéristiques démographiques des patients de l'étude clinique à long terme sur la schizophrénie**

N° de l'étude	Plan de l'étude	Dose, durée du traitement (dose quotidienne par voie orale)	Sujets de l'étude (n)	Âge médian (plage)	Sexe
Étude RGH-MD-06	Étude de phase III, multicentrique, répartition aléatoire, double insu, comparative avec placebo et groupes parallèles portant sur la cariprazine dans la prévention de la rechute (retour des symptômes de schizophrénie) après la stabilisation de la maladie	Phase ouverte (20 semaines) : VRAYLAR à 3 mg ou 6 mg ou 9 mg  Phase à double insu (72 semaines) : VRAYLAR à 3 mg ou 6 mg ou 9 mg, ou placebo	Phase ouverte (20 semaines) : VRAYLAR (751)  Phase à double insu (72 semaines) : VRAYLAR (101) Placebo (99)	38,0 ans (18 à 60 ans)	Phase ouverte (20 semaines) : 544 H / 221 F  Phase à double insu (72 semaines) : 132 H / 68 F

**Résultats de l'étude à long terme (jusqu'à 92 semaines), schizophrénie (étude RGH-MD-06)**

Après 20 semaines de traitement en mode ouvert par VRAYLAR, le temps écoulé jusqu'à la survenue d'une rechute était significativement plus long sur le plan statistique chez les patients qui étaient stables sur le plan clinique et qui continuaient de recevoir VRAYLAR à raison de 3 à 9 mg/jour que chez les patients répartis aléatoirement pour recevoir le placebo ( $p = 0,0010$ ).

**Tableau 18 Analyse principale de l'efficacité : résumé de l'analyse de survie portant sur le temps écoulé avant la 1<sup>re</sup> rechute au cours de la phase de traitement à double insu (population en intention de traiter, phases à double insu) de l'étude RGH-MD-06**

	<b>Placebo (n = 99)</b>	<b>Cariprazine de 3 à 9 mg<sup>a</sup> (n = 101)</b>
Nombre de patients censurés	52	76
Nombre d'événements	47	25
Taux brut d'événements, %	47,5	24,8
<b>Temps écoulé avant une rechute (jours)<sup>b</sup></b>		
25 <sup>e</sup> centile (IC à 95 %)	92 (44 à 151)	224 (99 à -)
50 <sup>e</sup> centile (IC à 95 %)	296 (157 à -)	—
75 <sup>e</sup> centile (IC à 95 %)	—	—
Valeur $p^c$	—	0,0010
Rapport des risques instantanés <sup>d</sup> (IC à 95 %)	—	0,45 (0,28 à 0,73)
<p>Remarque : Le temps écoulé avant la 1<sup>re</sup> rechute (jours) a été calculé en soustrayant le jour de la répartition aléatoire du jour de la 1<sup>re</sup> rechute et en ajoutant 1. Les patients qui ne satisfaisaient pas aux critères d'une rechute ont été considérés comme censurés à la fin ou à l'interruption de la phase à double insu de l'étude.</p> <p>a. La dose quotidienne maximale recommandée est de 6 mg. Les doses supérieures à 6 mg 1 fois par jour ne procurent pas une efficacité accrue suffisante pour l'emporter sur les effets indésirables liés à la dose.</p> <p>b. Les valeurs centiles (IC à 95 %) ont été estimées à partir de la méthode de Kaplan-Meier.</p> <p>c. La valeur <math>p</math> a été estimée à partir d'un test de Mantel-Haenszel.</p> <p>d. Le rapport des risques instantanés (cariprazine de 3 à 9 mg, comparativement au placebo) a été estimé à partir d'un modèle de régression des risques proportionnels de Cox, le groupe de traitement étant une variable explicative.</p> <p>IC : intervalle de confiance</p>		

## Manie bipolaire

### Plan et caractéristiques démographiques des études sur la manie bipolaire

#### Résumé des caractéristiques démographiques des patients des études cliniques sur les épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I (manie bipolaire)

L'efficacité de VRAYLAR dans le traitement de courte durée de la manie bipolaire a été établie par 3 études comparatives avec placebo d'une durée de 3 semaines, menées chez des patients (âge moyen de 39 ans; plage de 18 à 65 ans) qui satisfaisaient aux critères du trouble bipolaire de type I avec épisodes maniaques ou mixtes, avec ou sans caractéristiques psychotiques, figurant dans le DSM-IV-TR. Les caractéristiques démographiques des patients sont présentées au Tableau 19. Les 3 études ont montré que VRAYLAR était statistiquement supérieur au placebo.

L'échelle YMRS (*Young Mania Rating Scale* ou échelle d'évaluation de la manie de Young) et l'échelle CGI-S ont été utilisées comme instruments de mesure des paramètres d'efficacité principal et

secondaire, respectivement, pour évaluer les signes et les symptômes psychopathologiques au cours de chaque étude :

L'échelle YMRS est un questionnaire à 11 items habituellement utilisé par le clinicien pour évaluer la gravité des symptômes maniaques. Le score total à l'échelle YMRS varie de 0 à 60; plus le score est élevé plus les symptômes sont graves.

Le paramètre d'évaluation principal de chaque étude était la variation du score total à l'échelle YMRS entre le début de l'étude et la fin de la semaine 3. La variation par rapport aux valeurs initiales dans chaque groupe de patients traités par VRAYLAR a été comparée à celle observée dans le groupe recevant le placebo. Le Tableau 20 présente les résultats des études.

**Tableau 19 Résumé des caractéristiques démographiques des patients des études cliniques sur les épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I (manie bipolaire) (population en intention de traiter)**

N° de l'étude	Plan de l'étude	Dose, durée du traitement (dose quotidienne par voie orale)	Sujets de l'étude (n)*	Âge médian (plage)	Sexe
Étude RGH-MD-31	Phase II, répartition aléatoire, double insu, comparative avec placebo, groupes parallèles, dose variable, évaluation de l'efficacité et de l'innocuité	VRAYLAR de 3 à 12 mg/jour ou placebo 3 semaines	Placebo (117)  VRAYLAR de 3 à 12 mg (118)	39,0 ans (18 à 60 ans)	n = 235  156 H / 79 F
Étude RGH-MD-32	Phase III, répartition aléatoire, double insu, comparative avec placebo, groupes parallèles, dose variable, évaluation de l'efficacité et de l'innocuité	VRAYLAR de 3 à 12 mg/jour ou placebo 3 semaines	Placebo (152)  VRAYLAR de 3 à 12 mg (158)	35,0 ans (18 à 60 ans)	n = 310  199 H / 111 F

Étude RGH- MD-33	Phase III, répartition aléatoire, double insu, comparative avec placebo, groupes parallèles, dose fixe ou variable, évaluation de l'efficacité et de l'innocuité	VRAYLAR de 3 à 6 mg/jour ou de 6 à 12 mg/jour ou placebo  3 semaines	Placebo (160)  VRAYLAR de 3 à 6 mg/jour (165) de 6 à 12 mg/jour (167)	43,0 ans (18 à 65 ans)	n = 492  262 H / 230 F
------------------------	--	---	---	---------------------------	------------------------------

## Résultats des études

### Résultats des études 31, 32 et 33 chez des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I (manie bipolaire)

Étude RGH-MD-31 : Dans une étude comparative avec placebo d'une durée de 3 semaines (n = 235) portant sur un éventail de doses variables de VRAYLAR (de 3 à 12 mg/jour), VRAYLAR s'est révélé statistiquement supérieur au placebo d'après le score total obtenu à l'échelle YMRS et le score à l'échelle CGI-S.

Étude RGH-MD-32 : Dans une étude comparative avec placebo d'une durée de 3 semaines (n = 310) portant sur un éventail de doses variables de VRAYLAR (de 3 à 12 mg/jour), VRAYLAR s'est révélé statistiquement supérieur au placebo d'après le score total obtenu à l'échelle YMRS et le score à l'échelle CGI-S.

Étude RGH-MD-33 : Dans une étude comparative avec placebo d'une durée de 3 semaines (n = 492) portant sur 2 éventails de doses variables de VRAYLAR (de 3 à 6 mg/jour ou de 6 à 12 mg/jour), VRAYLAR s'est révélé statistiquement supérieur au placebo dans les 2 groupes d'après le score total obtenu à l'échelle YMRS et le score à l'échelle CGI-S. L'éventail de doses de 6 à 12 mg/jour n'a procuré aucun bienfait additionnel.

VRAYLAR s'est avéré efficace à des doses allant de 3 à 12 mg/jour. Les doses supérieures à 6 mg n'ont pas procuré de bienfait additionnel par rapport aux doses plus faibles (Tableau 20), tandis qu'une augmentation de certains effets indésirables proportionnelle à la dose a été observée. Par conséquent, la dose maximale recommandée est de 6 mg/jour.

**Tableau 20 Résultats de l'analyse principale des études sur les épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I (manie bipolaire)**

Groupe de traitement (patients en ITT)	Principal paramètre d'évaluation de l'efficacité : score total à l'échelle YMRS			
	Score moyen au début de l'étude (É-T)	Variation (MMC) par rapport aux valeurs initiales (E-T)	Comparaison du traitement et du placebo	
			DMMC <sup>a</sup> (IC à 95 %)	Valeur <i>p</i> ajustée <sup>b</sup>
Étude RGH-MD-31				
VRAYLAR (de 3 à 12 mg/jour) <sup>*b</sup>	30,6 (5,0)	-15,0 (1,1)	-6,1 (-8,9 à -3,3)	< 0,0001
Placebo	30,2 (5,2)	-8,9 (1,1)	--	--
Étude RGH-MD-32				
VRAYLAR (de 3 à 12 mg/jour) <sup>*</sup>	32,3 (5,8)	-19,6 (0,9)	-4,3 (-6,7 à -1,9)	0,0004
Placebo	32,1 (5,6)	-15,3 (0,9)	--	--
Étude RGH-MD-33				
VRAYLAR (de 3 à 6 mg/jour) <sup>*</sup>	33,2 (5,6)	-18,6 (0,8)	-6,1 (-8,4 à -3,8)	< 0,001
VRAYLAR (de 6 à 12 mg/jour) <sup>*b,c</sup>	32,9 (4,7)	-18,5 (0,8)	-5,9 (-8,2 à -3,6)	< 0,001
Placebo	32,6 (5,8)	-12,5 (0,8)	--	--
ITT : intention de traiter; É-T : écart-type; E-T : erreur-type; MMC : moyenne des moindres carrés; IC : intervalle de confiance non ajusté a. Différence (médicament moins placebo) de la variation de la moyenne des moindres carrés par rapport aux valeurs initiales * Doses du médicament significativement supérieures au placebo sur le plan statistique b. Étude RGH-MD-33 : valeur <i>p</i> ajustée selon la procédure de hiérarchisation des tests en parallèle et par appariement. Étude RGH-MD-31 et étude RGH-MD-32 : valeur <i>p</i> ajustée selon la procédure de hiérarchisation séquentielle des tests. c. La dose quotidienne maximale recommandée est de 6 mg. Les doses supérieures à 6 mg 1 fois par jour ne procurent pas une efficacité accrue suffisante pour l'emporter sur les effets indésirables liés à la dose.				

## Dépression bipolaire

### Plan et caractéristiques démographiques des études cliniques sur les épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I

L'efficacité de VRAYLAR dans le traitement des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I (dépression bipolaire) a été établie par 1 étude de 8 semaines et 2 études de 6 semaines comparatives avec placebo, menées chez des patients (âge moyen de 41,6 ans; plage de 18 à 65 ans) qui satisfaisaient aux critères des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I figurant dans le DSM-IV-TR ou le DSM-5. Les caractéristiques démographiques des patients sont présentées au Tableau 21.

Le paramètre d'évaluation principal de chaque étude était la variation du score total à l'échelle MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* ou échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Asberg) entre le début de l'étude et la fin de la semaine 6. L'échelle MADRS est un

questionnaire à 10 items notés par le clinicien; le score total va de 0 (aucune caractéristique dépressive) à 60 (score maximal). Le Tableau 22 présente la variation du score total à l'échelle MADRS, par rapport aux valeurs initiales, chez les patients traités par VRAYLAR et chez ceux recevant le placebo.

Le paramètre d'évaluation secondaire était la variation du score à l'échelle CGI-S entre le début de l'étude et la semaine 6. L'échelle CGI-S est une échelle validée utilisée par le clinicien pour mesurer l'état pathologique actuel du patient et son état clinique général sur une échelle de 1 (état normal, aucunement malade) à 7 points (gravement malade).

**Tableau 21 Résumé des caractéristiques démographiques des patients des études cliniques sur les épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I (dépression bipolaire) (population en intention de traiter)**

N° de l'étude	Plan de l'étude	Dose, durée du traitement (dose quotidienne par voie orale)	Sujets de l'étude (n)	Âge médian (plage)	Sexe
Étude RGH-MD-53	Phase III, multicentrique, répartition aléatoire, double insu, comparative avec placebo, groupes parallèles	VRAYLAR à 1,5 mg ou 3 mg, ou placebo 6 semaines	Placebo (163) VRAYLAR à 1,5 mg (162) à 3 mg (153)	46 ans (18 à 65 ans)	n = 478 179 H / 299 F
Étude RGH-MD-54	Phase III, multicentrique, répartition aléatoire, double insu, comparative avec placebo, groupes parallèles	VRAYLAR à 1,5 mg ou 3 mg ou placebo 6 semaines	Placebo (156) VRAYLAR à 1,5 mg (154) à 3 mg (164)	43 ans (18 à 65 ans)	n = 474 195 H / 279 F
Étude RGH-MD-56	Phase IIb, multicentrique, répartition aléatoire, double insu, comparative avec placebo, groupes parallèles	VRAYLAR à 0,75 mg ou 1,5 mg ou 3 mg ou placebo 8 semaines (analyse principale à la semaine 6)	Placebo (141) VRAYLAR à 0,75 mg (140) à 1,5 mg (145) à 3 mg (145)	42 ans (18 à 65 ans)	n = 571 214 H / 357 F

### Résultats des études sur les épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I (dépression bipolaire)

Étude RGH-MD-53 : Dans une étude comparative avec placebo d'une durée de 6 semaines (n = 478) portant sur 2 doses fixes de VRAYLAR (1,5 mg/jour et 3 mg/jour), VRAYLAR à 1,5 mg s'est révélé supérieur au placebo à la fin de la semaine 6 d'après le score total obtenu à l'échelle MADRS et le score à l'échelle CGI-S. VRAYLAR à 3 mg ne s'est pas révélé statistiquement supérieur au placebo en ce qui

concerne les paramètres d'évaluation principal et secondaire.

Étude RGH-MD-54 : Dans une étude comparative avec placebo d'une durée de 6 semaines (n = 474) portant sur 2 doses fixes de VRAYLAR (1,5 mg/jour et 3 mg/jour), VRAYLAR, administré aux doses de 1,5 mg et de 3 mg, s'est révélé supérieur au placebo à la fin de la semaine 6 d'après le score total obtenu à l'échelle MADRS, mais non d'après le score à l'échelle CGI-S.

Étude RGH-MD-56 : Dans une étude comparative avec placebo d'une durée de 8 semaines (n = 571) portant sur 3 doses fixes de VRAYLAR (0,75 mg/jour, 1,5 mg/jour et 3 mg/jour), VRAYLAR à 1,5 mg s'est révélé supérieur au placebo à la fin de la semaine 6 d'après le score total obtenu à l'échelle MADRS et le score à l'échelle CGI-S. VRAYLAR à 0,75 mg et VRAYLAR à 3 mg ne se sont pas révélés statistiquement supérieurs au placebo en ce qui concerne les paramètres d'évaluation principal et secondaire.

**Tableau 22 Résultats de l'analyse principale des études cliniques sur les épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I (dépression bipolaire)**

Groupe de traitement (patients en ITT)	Principal paramètre d'évaluation de l'efficacité : score total à l'échelle MADRS			
	Score moyen au début de l'étude (É-T)	Variation (MMC) par rapport aux valeurs initiales (E-T)	Comparaison du traitement et du placebo	
			DMMC <sup>a</sup> (IC à 95 %)	Valeur <i>p</i> ajustée <sup>b</sup>
Étude RGH-MD-53				
VRAYLAR (1,5 mg/jour)*	31,5 (4,3)	-14,8 (0,8)	-2,5 (-4,6 à -0,4)	0,0417
VRAYLAR (3 mg/jour)	31,5 (4,8)	-14,1 (0,8)	-1,8 (-3,9 à -0,4)	0,1051
Placebo	31,4 (4,5)	-12,4 (0,8)	--	--
Étude RGH-MD-54				
VRAYLAR (1,5 mg/jour)*	30,7 (4,3)	-15,1 (0,8)	-2,5 (-4,6 à -0,4)	0,0331
VRAYLAR (3 mg/jour)*	31,0 (4,9)	-15,6 (0,8)	-3,0 (-5,1 à -0,9)	0,0103
Placebo	30,2 (4,4)	-12,6 (0,8)	--	--
Étude RGH-MD-56				
VRAYLAR (1,5 mg/jour)*	30,3 (4,4)	-15,1 (0,8)	-4,0 (-6,3 à -1,6)	0,0030
VRAYLAR (3 mg/jour)	30,6 (4,7)	-13,7 (0,9)	-2,5 (-4,9 à -0,1)	0,1122
Placebo	30,4 (4,6)	-11,1 (0,9)	--	--
ITT : intention de traiter; É-T : écart-type; E-T : erreur-type; MMC : moyenne des moindres carrés; IC : intervalle de confiance a. Différence (médicament moins placebo) de variation de la moyenne des moindres carrés par rapport aux valeurs initiales b. Valeurs <i>p</i> ajustées : les valeurs <i>p</i> ont été ajustées selon la procédure de hiérarchisation des tests en parallèle et par appariement pour corriger les erreurs de type I générales dans les comparaisons multiples. * Doses du médicament significativement supérieures au placebo sur le plan statistique				

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement sur la microbiologie n'est exigé pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

La cariprazine est métabolisée sous forme de DCAR et DDCAR, les principaux métabolites humains, chez le rat, la souris, le lapin et le chien. L'exposition générale aux doses entraînant des effets indésirables, aux doses sans effet observable (DSEO) et aux doses sans effet nocif observable (DSENO) chez les animaux et l'exposition générale à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) ont été comparées sur la base de la cariprazine totale (cariprazine + DCAR + DDCAR). Chez les patients, l'exposition à la cariprazine totale fondée sur l'ASC<sub>0-24</sub> était de 1 273 ng·h/mL à la DMRH de 6 mg.

Des signes cliniques de nature neurologique et comportementale attribués aux effets pharmacologiques de la cariprazine ont été notés chez le chien, le rat et la souris. La fréquence et la gravité des signes cliniques diminuaient avec l'administration de doses répétées. Chez le chien, on a noté une diminution de l'activité motrice spontanée, des tremblements, un regard perdu, des expressions vocales et (ou) une désorientation dont la fréquence et la gravité augmentaient proportionnellement à la dose.

La cariprazine a causé des cataractes bilatérales et une dégénérescence kystique de la rétine chez le chien après une administration quotidienne par voie orale pendant 13 semaines et (ou) 1 an et une dégénérescence ou une atrophie de la rétine chez le rat après une administration quotidienne par voie orale pendant 2 ans. Chez le chien, la formation de cataractes a été observée à la dose de 3 mg/kg/jour dans une étude de 13 semaines et à la dose de 4 mg/kg/jour dans l'étude de 52 semaines. À la dose de 3 mg/kg/jour chez le chien, l'ASC de la cariprazine totale était 10,2 fois (mâles) et 6,0 fois (femelle) celle observée chez les patients à la DMRH. Chez le chien, des évaluations électrorétinographiques (ERG) effectuées dans une étude de 13 semaines n'ont indiqué aucun effet fonctionnel lié à la cariprazine sur la partie externe de la rétine à des doses allant jusqu'à 8 mg/kg/jour. La DSEO pour la formation de cataractes et la toxicité rétinienne chez le chien est de 2 mg/kg/jour, ce qui équivaut à 5 fois (mâles) et 3,6 fois (femelles) la DMRH de 6 mg/jour fondée sur l'ASC de la cariprazine totale. Chez le rat, une augmentation de la fréquence et de la gravité de la dégénérescence et de l'atrophie rétinienne s'est produite à toutes les doses testées ( $\geq 0,75$  mg/kg/jour) et donc à des expositions à la cariprazine totale inférieures à celles observées à la DMRH. Aucune formation de cataractes n'a été observée dans d'autres études portant sur l'administration de doses répétées chez la souris pigmentée ou le rat albinos, et la dégénérescence rétinienne dans l'étude de 2 ans menée chez le rat semble être une exacerbation d'un processus lié à l'âge.

Une phospholipidose a été observée dans les poumons de rats, de chiens et de souris (avec ou sans inflammation) et dans le cortex surrénalien de chiens à des expositions cliniquement pertinentes (ASC) à la cariprazine totale. La phospholipidose ne s'est pas révélée réversible à la fin de périodes de 1 à 2 mois sans cariprazine. Une inflammation a été observée dans les poumons de chiens ayant reçu 1 fois par jour pendant 1 an une DSEO de 1 mg/kg/jour, soit 2,7 (mâles) et 1,7 (femelles) fois la DMRH d'après l'ASC de la cariprazine totale. Aucune inflammation n'a été observée à la fin d'une période de 2 mois sans cariprazine, après l'administration de 2 mg/kg/jour, soit 5 (mâles) et 3,6 (femelles) fois la DMRH d'après l'ASC de la cariprazine totale; cependant, une inflammation était toujours présente aux doses plus élevées.

Une hypertrophie du cortex surrénalien a été observée à des concentrations plasmatiques de cariprazine totale pertinentes sur le plan clinique chez des rats (femelles uniquement) et des souris après une administration quotidienne par voie orale pendant 2 ans et 6 mois, respectivement. Une hypertrophie ou une hyperplasie et une vacuolisation ou une vésiculation réversibles du cortex surrénalien ont été observées après l'administration quotidienne de cariprazine par voie orale à des chiens pendant 1 an. La DSEO était de 2 mg/kg/jour, soit 5 (mâles) et 3,6 (femelles) fois la DMRH d'après l'ASC de la cariprazine totale. On ignore la pertinence de ces observations pour les patients.

Des changements liés à la cariprazine révélateurs d'une pseudogestation ont été observés dans les glandes mammaires des femelles à toutes les doses dans toutes les études menées chez la souris et le rat et dans les organes reproducteurs dans toutes les études menées chez la souris et les études de courte durée menées chez le rat. Ces observations sont des effets de classe connus des antipsychotiques qui causent une augmentation du taux de prolactine circulante. Des doses de cariprazine de 0,1 et 1 mg/kg/jour administrées par voie orale pendant 14 jours à des rates ont entraîné une augmentation du taux de prolactine sérique représentant respectivement 87 et 256 fois celui observé chez les témoins. Les changements observés dans les glandes mammaires et les organes reproducteurs des femelles observés chez le rongeur n'ont pas été observés chez le chien. Ils sont considérés comme étant propres au rongeur et, par conséquent, sont peu susceptibles d'être observés chez des patientes.

#### **Génotoxicité :**

La cariprazine n'est pas mutagène selon le test de réversion de mutation bactérienne in vitro, ni clastogène selon le test d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains in vitro ou le test du micronoyau sur moelle osseuse de souris in vivo. Cependant, la cariprazine augmente la fréquence des mutations selon le test du lymphome in vitro chez la souris dans des conditions d'activation métabolique. Le principal métabolite chez l'humain, la DDCAR, n'est pas mutagène selon le test de réversion de mutation bactérienne in vitro. Cependant, il est clastogène et provoque des aberrations chromosomiques structurales selon le test d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains in vitro.

#### **Cancérogénicité :**

Aucune augmentation de la fréquence des tumeurs liée au traitement n'a été observée après l'administration quotidienne de cariprazine par voie orale à des rats pendant 2 ans et à des souris Tg.rasH2 pendant 6 mois.

Les rats ont reçu par voie orale de la cariprazine à des doses de 0,25, 0,75 et 2,5 (mâles)/1, 2,5 et 7,5 mg/kg/jour (femelles) qui ont entraîné une exposition équivalant à 0,2 à 1,8 (mâles)/0,8 à 4,1 (femelles) fois celle observée à la DMRH d'après l'ASC de la cariprazine totale.

Les souris Tg.rasH2 ont reçu par voie orale de la cariprazine à des doses de 1, 5 et 15 (mâles)/5, 15 et 50 mg/kg/jour (femelles) qui ont entraîné une exposition équivalant à 0,2 à 7,9 (mâles)/2,6 à 19 (femelles) fois celle observée à la DMRH d'après l'ASC de la cariprazine totale.

#### **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

- Fertilité et phase initiale du développement embryonnaire

La cariprazine a été administrée par voie orale à des rats mâles et femelles avant l'accouplement, pendant l'accouplement et jusqu'au 7<sup>e</sup> jour de gestation à des doses de 1, 3 et 10 mg/kg/jour, soit de 1,6 à 16 fois la DMRH de 6 mg/jour exprimée en mg/m<sup>2</sup>. Chez les rates, l'indice de fécondité et l'indice de conception étaient plus faibles à toutes les doses égales ou supérieures à 1,6 fois la DMRH de 6 mg/jour exprimée en mg/m<sup>2</sup>, tandis qu'à 10 mg/kg/jour, le nombre de ratons mis bas et de sites d'implantation

ont diminué en même temps que la taille des portées de rats vivants. La DSENO pour la toxicité reproductive chez les femelles était inférieure à 1 mg/kg/jour et la DSENO pour la toxicité développementale chez les rejetons de la 1<sup>re</sup> génération était de 3 mg/kg/jour. Aucun effet sur la fertilité des mâles n'a été observé, toutes doses confondues jusqu'à 4,3 fois la DMRH de 6 mg/jour d'après l'ASC de la cariprazine totale.

#### Développement embryofœtal

L'administration de cariprazine par voie orale à des rates gravides pendant l'organogenèse à des doses de 0,5, 2,5 et 7,5 mg/kg/jour, soit de 0,2 à 3,5 fois l'ASC de la cariprazine totale à la DMRH, a provoqué, à toutes les doses, des effets toxiques sur le développement fœtal. Un poids fœtal plus faible et une distance anogénitale réduite chez les mâles ont été notés à toutes les doses et des malformations externes et squelettiques ainsi qu'une augmentation de la fréquence des variations viscérales et squelettiques ont été observées aux doses de 2,5 et 7,5 mg/kg/jour. Ces effets sont survenus en présence ou non de toxicité maternelle. Une toxicité maternelle, caractérisée par une diminution du poids corporel et de la consommation de nourriture, est survenue à des doses de 1,2 et 3,5 fois la DMRH d'après l'ASC de la cariprazine totale. À ces doses, la cariprazine a provoqué des malformations externes du fœtus (œdème thoracique fœtal localisé), des malformations squelettiques (courbures des os des membres, des omoplates et de l'humérus), des variations dans le développement des viscères (papilles rénales non développées ou sous-développées, et [ou] distension urétrale) et des variations dans le développement du squelette (côtes déformées, sternèbres non ossifiées). La cariprazine n'a eu aucun effet sur la survie fœtale.

Durant l'organogenèse, la cariprazine n'a eu aucun effet tératogène chez des lapines gravides après l'administration par voie orale de doses de 0,1, 1 et 5 mg/kg/jour, soit de 0,02 à 4,6 fois la DMRH d'après l'ASC de la cariprazine totale. Le poids corporel des mères et la consommation d'aliments ont diminué à la dose de 5 mg/kg/jour; cependant, aucun effet indésirable n'a été observé sur les paramètres gestationnels ni sur les organes reproducteurs.

- Toxicité reproductive périnatale et postnatale

L'administration de cariprazine par voie orale à des rates gravides pendant la gestation et la lactation à des doses de 0,1, 0,3 et 1 mg/kg/jour, soit de 0,03 à 0,4 fois la DMRH d'après l'ASC de la cariprazine totale, n'a provoqué aucun effet toxique chez les mères. Une diminution de la survie postnatale et du poids corporel est survenue tout au long de la période précédant et suivant le sevrage des rejetons de la 1<sup>re</sup> génération à la dose de 1 mg/kg/jour. De plus, les rejetons de la 1<sup>re</sup> génération avaient un corps pâle et froid et des retards de développement (papilles rénales non développées ou sous-développées et ralentissement du réflexe de sursaut provoqué par le bruit chez les mâles). La capacité reproductrice des rejetons de la 1<sup>re</sup> génération n'a pas été altérée. Cependant, les rejetons de la 2<sup>e</sup> génération présentaient des signes cliniques et un poids corporel plus faible semblables à ceux observés chez les rejetons de la 1<sup>re</sup> génération.

- Transfert lactationnel

De la cariprazine a été administrée à des rates gravides pendant la gestation et la lactation à des doses de 0,1, 0,3 et 1 mg/kg/jour. Deux heures après l'administration de la dose le 10<sup>e</sup> jour de la lactation, les concentrations de cariprazine chez les mères ont augmenté proportionnellement à la dose et 4 heures après l'administration de la dose, elles ont diminué d'environ 1,5 fois. Les concentrations de cariprazine dans le lait mesurées 2 heures après l'administration de la dose ont augmenté avec la dose et étaient entre 1,6 et 2,9 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques. L'analyse du plasma chez les rejetons de la 1<sup>re</sup> génération n'a montré qu'une exposition minimale ou aucune exposition à la cariprazine ni aucune exposition décelable aux métabolites de la cariprazine, soit la DCAR et la DDCAR.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr **VRAYLAR**<sup>®</sup>

#### Gélules de cariprazine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **VRAYLAR** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **VRAYLAR** sont disponibles.

#### Mises en garde et précautions importantes

- VRAYLAR appartient à un groupe de médicaments appelés « antipsychotiques atypiques ». Ces médicaments ont été associés à un taux de mortalité accru chez les patients âgés atteints de démence (perte de mémoire et d'autres capacités mentales).
- Les personnes âgées atteintes de démence ne doivent pas prendre VRAYLAR.

#### Pourquoi utilise-t-on VRAYLAR?

VRAYLAR sert à traiter les symptômes de la schizophrénie chez l'adulte. Les personnes atteintes de cette maladie n'ont pas toutes les mêmes symptômes. Les symptômes les plus fréquents de la schizophrénie comprennent entre autres :

- les hallucinations (voir, ressentir, entendre ou sentir des choses qui n'existent pas);
- les idées délirantes (croire à des choses qui ne sont pas vraies);
- la paranoïa (ne pas faire confiance aux autres ou être très méfiant);
- l'évitement des membres de la famille et des amis, et le désir d'être seul;
- le fait de se sentir déprimé, anxieux ou tendu.

VRAYLAR sert aussi à traiter les symptômes chez les adultes qui présentent des épisodes maniaques ou dépressifs associés au trouble bipolaire. Voici certains symptômes du trouble bipolaire :

- épisodes maniaques associés au trouble bipolaire (manie bipolaire) : sentiment d'être invincible ou tout-puissant, ou estime de soi exagérée, accélération de la pensée [pensées qui se bousculent], perte facile du fil des idées, réaction excessive à des choses vues ou entendues, activité accélérée, tendance à parler très rapidement, trop fort ou plus qu'à l'habitude, diminution du besoin de sommeil, manque de jugement, irritabilité excessive;
- épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire (dépression bipolaire) : sentiment de tristesse ou de désespoir, perte d'intérêt et de plaisir, sensation de fatigue, perte d'énergie, modification de l'appétit, sommeil excessif, difficulté à se concentrer.

VRAYLAR ne peut pas guérir votre maladie, mais il peut vous aider à traiter vos symptômes et à vous sentir mieux.

## **Comment VRAYLAR agit-il?**

Les antipsychotiques agissent sur les substances chimiques de votre corps (neurotransmetteurs) qui permettent aux cellules nerveuses de communiquer entre elles. Les maladies qui touchent le cerveau peuvent être causées par un déséquilibre au niveau de certaines substances chimiques (dopamine et sérotonine) qui s’y trouvent. Ce déséquilibre pourrait être la cause de certains de vos symptômes. On ne sait pas précisément comment VRAYLAR agit, mais il semble modifier l’équilibre entre ces substances.

## **Quels sont les ingrédients de VRAYLAR?**

Ingrédient médicamenteux : cariprazine (sous forme de chlorhydrate de cariprazine)

Ingrédients non médicinaux : oxyde de fer noir (gélules à 1,5 mg, 3 mg et 6 mg seulement), bleu brillant FCF (gélules à 3 mg, 4,5 mg et 6 mg seulement), érythrosine (gélules à 6 mg seulement), rouge allura (gélules à 3 mg et 4,5 mg seulement), gélatine, stéarate de magnésium, povidone (gélules à 4,5 mg seulement), amidon pré-gélifié, propylène glycol, gomme laque, hydroxyde de sodium (gélules à 4,5 mg seulement), dioxyde de titane et oxyde de fer jaune (gélules à 3 mg et 4,5 mg seulement).

## **VRAYLAR se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

Gélules : 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg et 6 mg.

## **N’utilisez pas VRAYLAR dans les cas suivants :**

- Vous êtes allergique à la cariprazine, à l’un des autres ingrédients de VRAYLAR ou à l’un des composants du contenant.
- Vous prenez :
  - un inhibiteur puissant ou modéré de l’isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). Vous ne devez pas non plus prendre un inhibiteur puissant ou modéré de la CYP3A4 pendant au moins 2 semaines après l’arrêt de votre traitement par VRAYLAR;
  - un inducteur puissant ou modéré de la CYP3A4.Dans le doute, consultez votre professionnel de la santé.

## **Consultez votre professionnel de la santé avant d’utiliser VRAYLAR, afin d’aider à éviter les effets secondaires et d’assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :**

- si vous êtes déshydraté ou présentez des vomissements, de la diarrhée ou une transpiration excessifs.
- si vous faites de l’exercice vigoureux ou travaillez dans des endroits chauds ou ensoleillés.
- si vous avez une tension artérielle basse ou élevée.
- si vous devenez étourdi, surtout lors du passage à la position debout, ou avez des antécédents d’évanouissement ou de somnolence.
- si vous souffrez d’akathisie ou y êtes prédisposé. Il s’agit d’un trouble du mouvement caractérisé, entre autres, par une sensation d’impatience et une incapacité à rester tranquille. VRAYLAR peut provoquer des symptômes d’akathisie ou les aggraver.
- si vous avez eu un accident vasculaire cérébral (AVC) ou présentez un risque d’AVC.

- si vous êtes atteint ou avez des antécédents familiaux :
  - de problèmes cardiaques;
  - de problèmes liés aux battements de votre cœur;
  - d'une maladie cardiaque.
- si vous consommez de l'alcool ou des drogues illicites.
- si vous avez des antécédents d'abus d'alcool ou de drogues.
- si vous êtes atteint de diabète ou avez des antécédents familiaux de diabète, car VRAYLAR peut augmenter votre glycémie (taux de sucre dans le sang).
- si vous avez ou avez eu des problèmes au foie ou aux reins.
- si vous savez que vous avez ou avez eu un faible nombre de globules blancs.
- si vous présentez des facteurs de risque de formation de caillots sanguins, tels que les suivants :
  - antécédents familiaux de caillots sanguins;
  - âge supérieur à 65 ans;
  - tabagisme;
  - excès de poids;
  - chirurgie lourde récente (p. ex., remplacement de la hanche ou du genou);
  - incapacité à bouger en raison d'un voyage en avion ou d'un autre motif;
  - prise d'un contraceptif oral (« la pilule »).
- si vous avez des antécédents de convulsions.
- si vous présentez un risque de pneumonie par aspiration.
- si vous êtes enceinte, pensez l'être ou avez l'intention de le devenir.
- si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter.

### Autres mises en garde

**Vous pourriez présenter des effets secondaires plusieurs semaines après le début du traitement par VRAYLAR ou une augmentation de la dose.** Cela s'explique par le fait que le médicament met quelques semaines à s'accumuler dans le corps. VRAYLAR peut aussi demeurer dans le corps pendant au moins 12 semaines après l'arrêt du traitement. Votre professionnel de la santé surveillera régulièrement votre état de santé général pendant que vous prenez VRAYLAR. Si vous remarquez des effets secondaires, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### VRAYLAR peut causer des effets secondaires graves, notamment :

- **Symptômes extrapyramidaux :** Il s'agit d'un groupe de symptômes qui peuvent survenir chez les personnes traitées par un antipsychotique comme VRAYLAR et qui comprennent :
  - mouvements musculaires anormaux;
  - sensation d'impatience;
  - incapacité à rester tranquille (p. ex., se balancer d'avant en arrière en position debout ou assise, faire les cent pas ou marcher sur place, porter son poids en alternant d'un pied à l'autre, croiser et décroiser les jambes en position assise, se tortiller ou gigoter);
  - tremblements;
  - raideur musculaire sans douleur.

Les syndromes extrapyramidaux pourraient apparaître tôt pendant le traitement par VRAYLAR. Si vous présentez ces symptômes, parlez-en à votre professionnel de la santé. Il pourrait ajuster votre dose de VRAYLAR ou vous prescrire des médicaments qui aideront à faire disparaître ces symptômes.

- **Dyskinésie tardive** : Il s'agit d'un trouble qui touche principalement les mouvements du visage et qui pourrait être irréversible. Le risque de présenter cet effet secondaire grave augmente :
  - si vous êtes âgé, et particulièrement une femme âgée;
  - si vous prenez VRAYLAR pendant une longue période;
  - plus la dose de VRAYLAR est élevée.
- **Pensées ou gestes suicidaires** : Si jamais il vous arrive de penser à vous faire du mal ou à vous suicider, communiquez avec votre professionnel de la santé ou rendez-vous à l'hôpital **immédiatement**. Il serait peut-être bon d'informer un membre de votre famille ou un ami proche que vous souffrez de dépression ou que vous avez une autre maladie mentale. Demandez-lui de lire ce feuillet. Vous pourriez demander à cette personne de vous avertir si elle :
  - pense que votre dépression ou votre maladie mentale s'est aggravée;
  - s'inquiète de certains changements dans votre comportement.
- **Hypotension** (tension artérielle basse) : Certaines personnes peuvent s'évanouir, ou avoir une sensation de tête légère et des étourdissements pendant le traitement par VRAYLAR, surtout lorsqu'elles se lèvent d'une position couchée ou assise. Ces symptômes sont plus susceptibles de se produire au début du traitement par VRAYLAR ou après une augmentation de la dose. Certains médicaments et certaines maladies ou affections peuvent aggraver ces symptômes. Les symptômes disparaissent habituellement d'eux-mêmes; dans le cas contraire, il faut en informer votre professionnel de la santé.
- **Hypertension** (tension artérielle élevée) et **tachycardie** (battements de cœur anormalement rapides) : Le risque de présenter ces effets secondaires graves peut augmenter à mesure que la dose de VRAYLAR augmente.

Voir le tableau « **Effets secondaires graves et mesures à prendre** » pour obtenir plus de renseignements sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

**Déshydratation et exposition à la chaleur excessive** : VRAYLAR peut perturber la capacité du corps à s'adapter à la chaleur. Il est important d'éviter de s'exposer à la chaleur excessive ou de se déshydrater pendant le traitement par VRAYLAR.

- 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.

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

- somnolence;
- baisse de la tension artérielle lors du passage de la position assise ou couchée à la position debout;
- troubles de la vision;
- manque d'équilibre ou de coordination.

Ces symptômes, qui peuvent être aggravés par certains médicaments et certaines maladies ou affections, risquent d'entraîner des chutes qui peuvent causer des fractures ou d'autres types de blessures.

**Conduite de véhicules ou utilisation de machines :** VRAYLAR peut altérer le jugement, la pensée ou les habiletés motrices et causer de la somnolence. Après avoir pris VRAYLAR, attendez de voir comment vous vous sentez avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

**Grossesse et contraception :**

- Évitez de devenir enceinte pendant que vous prenez VRAYLAR et pendant au moins 12 semaines après l'arrêt du traitement. VRAYLAR peut nuire à l'enfant à naître. Votre professionnel de la santé discutera avec vous des risques.
- Utilisez une méthode de contraception très efficace pendant que vous prenez VRAYLAR et durant au moins 12 semaines après la fin du traitement. N'ayez pas de relations sexuelles non protégées.
- Si vous apprenez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez VRAYLAR ou dans les 12 semaines suivant l'arrêt du traitement, communiquez avec votre professionnel de la santé **dès que possible**. Si vous prenez actuellement VRAYLAR, vous et votre professionnel de la santé déciderez si vous devez continuer de prendre ce médicament pendant votre grossesse.
- **Registre des grossesses :** Si vous devenez enceinte pendant le traitement par VRAYLAR, parlez à votre professionnel de la santé de l'inscription au registre national des grossesses pendant la prise d'antipsychotiques atypiques (*National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics*). Vous pouvez vous inscrire à ce registre en téléphonant au 1-866-961-2388. Ce registre sert à recueillir des renseignements sur l'innocuité (utilisation sécuritaire) des antipsychotiques pendant la grossesse. Pour en savoir davantage sur ce registre, vous pouvez consulter le site Web à l'adresse : [womensmentalhealth.org/research/pregnancyregistry/atypicalantipsychotic/](http://womensmentalhealth.org/research/pregnancyregistry/atypicalantipsychotic/) (en anglais seulement).

**Effets chez les nouveau-nés :** Dans certains cas, les bébés dont la mère a pris VRAYLAR pendant la grossesse ont des symptômes de sevrage graves qui nécessitent l'hospitalisation. Parfois, les symptômes peuvent s'atténuer spontanément. Obtenez des soins médicaux d'urgence si votre nouveau-né :

- a de la difficulté à respirer;
- est trop somnolent;
- a les muscles tendus ou mous (comme une poupée de chiffon);
- a des tremblements;
- a de la difficulté à s'alimenter.

**Allaitement :**

- On ne sait pas si VRAYLAR peut passer dans le lait maternel et nuire à un bébé allaité. Par conséquent, l'utilisation de VRAYLAR n'est pas recommandée pendant l'allaitement.
- Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant que vous prenez VRAYLAR.

**Examens et analyses :** Votre professionnel de la santé peut vous faire subir des examens et des analyses avant et pendant le traitement par VRAYLAR. Ces examens et analyses peuvent comprendre :

- des analyses de sang pour surveiller :
  - le taux de sucre dans le sang;
  - le nombre de globules rouges et de globules blancs;
  - le nombre de plaquettes;
  - les taux de lipides (types de matières grasses dans le corps);
  - le bon fonctionnement du foie ou des reins;
- des vérifications de la tension artérielle pour surveiller les variations;
- des mesures du poids corporel pour détecter un gain de poids;

- des examens des yeux pour détecter tout changement de votre vision.

Votre professionnel de la santé peut aussi vous suivre régulièrement pour détecter les signes de mauvais usage et d'abus du médicament.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

##### **Ne prenez pas VRAYLAR avec :**

- un inhibiteur puissant ou modéré de la CYP3A4. Vous ne devez pas non plus prendre un inhibiteur puissant ou modéré de la CYP3A4 pendant au moins 2 semaines après l'arrêt de votre traitement par VRAYLAR;
- un inducteur puissant ou modéré de la CYP3A4.

##### **Les inhibiteurs et les inducteurs puissants ou modérés de la CYP3A4 comprennent notamment :**

- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (causées par les champignons) (p. ex., kétoconazole, itraconazole);
- certains médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (p. ex., rifampicine, érythromycine, clarithromycine);
- les médicaments utilisés pour traiter les infections virales, y compris les infections par le VIH et le sida (p. ex., éfavirenz);
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle (tension artérielle élevée) ou la douleur thoracique (p. ex., bosentan, diltiazem);
- certains médicaments utilisés pour traiter la dépression;
- les médicaments utilisés pour traiter les convulsions (p. ex., carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital);
- certains médicaments utilisés pour traiter l'inflammation;
- le millepertuis ou herbe de Saint-Jean, une plante médicinale;
- le pamplemousse, le jus de pamplemousse ou les produits contenant de l'extrait de pamplemousse.

Consultez votre professionnel de la santé si vous ne savez pas si vous prenez l'un de ces médicaments.

##### **Les produits ci-dessous pourraient également interagir avec VRAYLAR :**

- le midazolam, utilisé avant une intervention chirurgicale pour provoquer la somnolence, soulager l'anxiété et prévenir la formation de souvenirs de l'intervention;
- le triazolam, utilisé pour traiter l'insomnie;
- la digoxine, utilisée pour traiter diverses maladies cardiaques;
- le dabigatran, utilisé pour prévenir la formation de caillots sanguins;
- la cimétidine et la ranitidine, utilisées pour traiter les ulcères de l'estomac et de l'intestin;
- l'alcool, y compris les médicaments d'ordonnance et en vente libre qui contiennent de l'alcool.

La prise de VRAYLAR avec d'autres médicaments pourrait provoquer des effets secondaires graves. Cela

peut également avoir un effet sur la manière dont agissent VRAYLAR ou vos autres médicaments. Par conséquent, pendant le traitement par VRAYLAR, il est important que vous :

- prenez uniquement les médicaments prescrits par votre professionnel de la santé;
- consultez d'abord votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre ou d'arrêter de prendre un médicament, quel qu'il soit.

### Comment VRAYLAR s'administre-t-il?

- La dose qui vous sera prescrite dépendra de votre état de santé. Votre professionnel de la santé vous prescrira la dose la plus faible possible requise pour votre traitement et il pourrait l'augmenter en fonction de votre réponse à VRAYLAR. Prenez VRAYLAR exactement comme votre professionnel de la santé vous dit de le prendre.
- Même si vous vous sentez mieux, **NE** modifiez **PAS** la dose et **N'arrêtez PAS** de prendre VRAYLAR sans en parler d'abord à votre professionnel de la santé.
- Prenez VRAYLAR 1 fois par jour, avec ou sans nourriture.
- Essayez de prendre VRAYLAR à la même heure chaque jour.

### Dose habituelle

La dose de départ habituelle est de 1,5 mg 1 fois par jour.

#### Schizophrénie

La dose recommandée varie de 1,5 à 6 mg 1 fois par jour. La dose maximale recommandée est de 6 mg par jour.

#### Manie bipolaire

La dose recommandée varie de 1,5 à 6 mg 1 fois par jour. La dose maximale recommandée est de 6 mg par jour.

#### Dépression bipolaire

Votre professionnel de la santé pourrait augmenter la dose à 3 mg 1 fois par jour, le jour 15 du traitement. La dose maximale recommandée est de 3 mg par jour.

### Surdose

Les symptômes d'une surdose de VRAYLAR pourraient comprendre :

- étourdissements ou sensation de tête légère lors du passage à la position debout;
- somnolence.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de VRAYLAR, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### Dose omise

S'il ne s'est écoulé que quelques heures depuis le moment où vous avez omis de prendre une dose, prenez cette dose dès que possible. Si une bonne partie de la journée s'est écoulée, vous devez sauter la dose omise et prendre la prochaine dose au moment prévu. Ne prenez jamais 2 doses en même temps.

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à VRAYLAR?

Lorsque vous prenez VRAYLAR, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Des effets secondaires peuvent se manifester plusieurs semaines après le début du traitement par VRAYLAR ou après une augmentation de la dose. Cela s'explique par le fait que le médicament met quelques semaines à s'accumuler dans le corps.

Les effets secondaires pourraient comprendre :

- douleur au dos ou à l'abdomen;
- changement de la vision;
- diarrhée, constipation, indigestion, nausées ou vomissements;
- transpiration excessive;
- chutes et fractures;
- sensation d'agitation;
- sensation de fatigue ou somnolence, difficulté à s'endormir ou à rester endormi;
- maux de tête;
- douleur ou raideur aux articulations;
- menstruations douloureuses (femmes);
- douleur aux bras, aux jambes, aux pieds ou aux mains;
- mal de dents;
- congestion nasale ou écoulement nasal;
- besoin fréquent d'uriner;
- gain de poids, modification de l'appétit (perte ou augmentation).

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>TRÈS FRÉQUENT</b>			
<b>Symptômes extrapyramidaux</b> : mouvements musculaires anormaux, y compris difficulté à amorcer un mouvement musculaire, tremblements, impatience ou raideur musculaire sans douleur		√	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Hyperglycémie</b> (taux élevé de sucre dans le sang) : augmentation de la soif, besoin fréquent d'uriner, faim excessive, mal de tête, vision trouble et fatigue	√		
<b>Caillots sanguins</b> : enflure, douleur et rougeur à un bras ou à une jambe, qui peut aussi être chaud(e) au toucher. Une douleur à la poitrine, une difficulté à respirer et des palpitations peuvent apparaître soudainement		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Hypertension</b> (tension artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissement, douleur ou sensation de pression à la poitrine, enflure des chevilles et des jambes, couleur bleuâtre des lèvres et de la peau, accélération du pouls ou palpitations		√	
<b>Hypotension</b> (tension artérielle basse) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (peuvent se produire au moment du passage de la position couchée ou assise à la position debout)		√	
<b>Tachycardie</b> (battements cardiaques anormalement rapides)		√	
<b>RARE</b>			
<b>Pensées ou gestes suicidaires</b> : idées ou tentatives de se faire mal ou de se suicider			√
<b>Syndrome malin des neuroleptiques</b> : raideur musculaire ou absence de flexibilité prononcées accompagnées d'une forte fièvre, de battements cardiaques rapides ou irréguliers, de transpiration, de confusion ou d'altération de la conscience			√
<b>Dyskinésie tardive</b> : secousses musculaires ou mouvements inhabituels/anormaux du visage, de la langue, ou d'autres parties du corps		√	
<b>Convulsions</b> : perte de connaissance accompagnée de tremblements incontrôlables			√
<b>Dysphagie</b> : difficulté à avaler pouvant mener au passage de la nourriture ou des liquides dans les poumons, problèmes touchant l'œsophage		√	
<b>Réaction allergique</b> : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausées (mal de cœur) et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			√
<b>Hépatite</b> (inflammation du foie) : douleur à l'abdomen, fatigue, fièvre, démangeaisons, selles de couleur pâle, difficulté à penser clairement, jaunissement de la peau			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Rhabdomyolyse</b> (dégradation des muscles endommagés) : sensibilité musculaire, faiblesse, urine brun-rouge (couleur de thé)			√
<b>AVC</b> (saignement ou caillot sanguin dans le cerveau) : engourdissement, faiblesse ou picotements soudains touchant le visage, un bras ou une jambe, surtout d'un seul côté du corps, mal de tête soudain, vision trouble, difficulté à avaler ou à parler, ou léthargie, étourdissements, évanouissement, vomissements, difficulté à comprendre, difficulté à marcher et perte d'équilibre			√
<b>Réactions cutanées graves</b> : fièvre, éruptions cutanées graves, ganglions lymphatiques enflés, symptômes semblables à ceux de la grippe, cloques et desquamation (peau qui pèle) pouvant se manifester dans ou près de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales, puis se répandre à d'autres régions du corps, jaunissement de la peau ou des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne thoracique, soif, besoin moins fréquent d'uriner, urine moins abondante			√
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Priapisme</b> : érection douloureuse et prolongée du pénis (pendant plus de 4 heures)			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires ([www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### Conservation

- Gardez ce médicament à une température entre 15 et 30 °C. Protégez les gélules à 3 mg et à 4,5 mg de la lumière pour éviter la décoloration.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.
- Il ne faut pas jeter les médicaments dans l'évier, la toilette ou les ordures ménagères. Demandez à un pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

### Pour en savoir plus sur VRAYLAR :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada ([www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html)), ou le site Web du fabricant ([www.abbvie.ca](http://www.abbvie.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-704-8271.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 6 mars 2024

© 2024 AbbVie. Tous droits réservés.

VRAYLAR et son identité graphique sont des marques de commerce d'Allergan Pharmaceuticals International Limited, une société d'AbbVie, utilisées sous licence par Corporation AbbVie.

Licence accordée par Gedeon Richter Plc.