MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr NB-Aripiprazole

Comprimés d'aripiprazole

Comprimés à 2 mg, à 5 mg, à 10 mg, à 15 mg, à 20 mg et à 30 mg, Voie orale

USP

Agent antipsychotique

NB Pharma Inc.
2700 Jean-Perrin, Ste 208,
Québec, Canada
G2C 1S9

Date d'approbation initiale :
27 mai 2025

Date de révision :
Le 29 decembre 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 300849

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATION	12/2025
1 INDICATION, 1.1 Enfants	12/2025
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	12/2025
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique	12/2025
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire	12/2025
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme	12/2025
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique	12/2025
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique	12/2025
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 Enfants	12/2025
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées	12/2025

TABLEAU DES MATIÈRES

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE 2

TABLEAU DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 5

1 INDICATIONS 5

1.1 Enfants 6

1.2 Personnes âgées 7

2 CONTRE-INDICATIONS 7

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » 8

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 8

4.1 Considérations posologiques 8

4.2 Posologie recommandée et modification posologique 9

4.3 Administration 12

4.4 Reconstitution 12

4.5 Dose oubliée 12

5 SURDOSAGE 12

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 14

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 15

7.1 Populations particulières 24

7.1.1 Femmes enceintes 24

7.1.2 Allaitement 25

7.1.3 Enfants 25

7.1.4 Personnes âgées 26

7.1.5 Patients atteints d'insuffisance rénale 28

7.1.6 Patients atteints d'insuffisance hépatique 28

7.1.7 Patients atteints de maladies concomitantes 28

7.1.8 Sexe 28

7.1.9 Race 28

7.1.10 Lactose 28

8 EFFETS INDÉSIRABLES 29

8.1 Aperçu des effets indésirables 29

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques 30

8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques 58

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives 58

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 60

8.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché 60

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 62

9.1 Encadré « Interactions médicamenteuses graves » 62

9.2 Aperçu 62

9.3 Interactions médicament-médicament 62

9.4 Interactions médicament-aliment 66

9.5 Interactions médicament-plante médicinale 66

9.6 Interactions médicament-épreuves de laboratoire 66

9.7 Interactions médicament-style de vie....66
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE....67
10.1 Mode d'action....67
10.2 Pharmacodynamie....67
10.3 Pharmacocinétique....67
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT....70
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION....70
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES....71
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES....71
14 ESSAIS CLINIQUES....71
14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude....71
14.2 Résultats de l'étude....74
14.3 Études de biodisponibilité comparatives....79
15 MICROBIOLOGIE....80
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE....80
Autres études de toxicité....90
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN....92
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT....93

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

NB-Aripiprazole (comprimés d'aripiprazole) est indiqué pour :

- le traitement de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés chez l'adulte. Lors d'études cliniques contrôlées, on a constaté que le comprimé d'aripiprazole est associé à une atténuation des symptômes positifs et négatifs. Le comprimé d'aripiprazole s'est révélé plus efficace que le placebo pour maintenir une amélioration clinique sur une période pouvant atteindre 26 semaines chez l'adulte.
- le traitement des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I chez l'adulte. En traitement aigu, NB-Aripiprazole peut être utilisé seul ou en association avec le lithium ou le divalproex sodique lorsque la réponse au traitement aigu par ces médicaments seuls n'est pas suffisante. NB-Aripiprazole utilisé en association avec le lithium ou le divalproex sodique s'est révélé plus efficace que le placebo en concomitance avec des médicaments régulateurs de l'humeur pour maintenir une amélioration clinique pendant une période pouvant atteindre un an chez des patients adultes présentant des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I (voir ESSAIS CLINIQUES, Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude, Trouble bipolaire). Lorsque NB-Aripiprazole est administré pendant des périodes prolongées, le médecin doit réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du médicament chez chaque patient.
- en association avec des antidépresseurs dans le traitement du trouble dépressif majeur (TDM) chez des adultes ayant présenté une réponse inadéquate aux traitements avec des antidépresseurs durant un épisode en cours (voir ESSAIS CLINIQUES, Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude, Traitement d'association pour le trouble dépressif majeur - Adultes). Lorsqu'ils envisagent de prescrire NB-Aripiprazole en tant que traitement d'association pour le TDM, les cliniciens doivent tenir compte des préoccupations relatives à l'innocuité associées à tous les antipsychotiques, la classe de médicaments à laquelle appartient NB-Aripiprazole. Les préoccupations relatives à l'innocuité des médicaments de cette classe sont notamment : le gain de poids, l'hyperlipidémie, l'hyperglycémie, la dyskinésie tardive et le syndrome malin des neuroleptiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES). NB-Aripiprazole ne devrait être prescrit à des patients atteints d'un TDM que par des cliniciens expérimentés dans le dépistage précoce et la prise en charge des problèmes d'innocuité associés à cette classe de médicament. L'innocuité et l'efficacité de NB-Aripiprazole en association avec des antidépresseurs n'ont pas été systématiquement évaluées au-delà de 6 semaines. Par conséquent, on ignore la durée requise du traitement d'association comprenant NB-Aripiprazole. Lorsque prescrit en association avec des antidépresseurs pour traiter un TDM, NB-Aripiprazole doit donc être utilisé pour la période la plus brève qui est cliniquement indiquée. Les essais cliniques visant à évaluer le comprimé d'aripiprazole dans le traitement du TDM ne comptaient pas de

groupes de traitement par le comprimé d'aripiprazole en monothérapie. Par conséquent, on ignore si l'efficacité du traitement d'association est attribuable seulement au comprimé d'aripiprazole ou à son association avec un antidépresseur.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : **Au moment de prescrire NB-Aripiprazole à un adolescent (âgé de 15 à 17 ans) atteint de schizophrénie ou à un adolescent (âgé de 13 à 17 ans) présentant un épisode maniaque ou mixte associé à un trouble bipolaire de type I, le clinicien doit tenir compte des préoccupations relatives à l'innocuité associées à tous les antipsychotiques, notamment : le gain de poids, l'hyperlipidémie, l'hyperglycémie et les effets extrapyramidaux, qui peuvent être plus fréquents ou plus graves dans cette population de patients que chez les adultes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; EFFETS INDÉSIRABLES). NB-Aripiprazole ne devrait être prescrit à des adolescents atteints de schizophrénie ou de trouble bipolaire de type I que par des cliniciens expérimentés dans le diagnostic et le traitement d'adolescents atteints de maladies psychiatriques et dans le dépistage précoce et la prise en charge des problèmes d'innocuité susmentionnés associés à cette classe de médicament.**

Schizophrénie
NB-Aripiprazole est indiqué pour le traitement de la schizophrénie chez les adolescents âgés de 15 à 17 ans.

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

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

Trouble bipolaire
NB-Aripiprazole est indiqué en monothérapie pour le traitement aigu des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans.

On a évalué l'innocuité et l'efficacité de NB-Aripiprazole dans le cadre d'un essai clinique d'une durée de quatre semaines mené chez des enfants et des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) présentant un épisode maniaque ou mixte associé à un trouble bipolaire de type I. NB-Aripiprazole n'est pas indiqué pour le traitement des épisodes maniaques ou mixtes associés

au trouble bipolaire de type I chez les adolescents de moins de 13 ans, en raison de l'insuffisance des données concernant son innocuité et son efficacité dans cette population de patients (voir EFFETS INDÉSIRABLES, ESSAIS CLINIQUES, Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude, Trouble bipolaire - Enfants et adolescents).

On n'a pas évalué systématiquement l'efficacité et l'innocuité de NB-Aripiprazole durant un traitement d'entretien du trouble bipolaire de type I chez les enfants et les adolescents.

Traitement d'association pour le trouble dépressif majeur (TDM)
L'innocuité et l'efficacité de NB-Aripiprazole dans le traitement du TDM chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies, et son utilisation n'est pas recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : NB-Aripiprazole n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence. (Voir ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Utilisation chez les patients âgés atteints de démence). L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les patients âgés de 65 ans et plus. Il faut administrer NB-Aripiprazole avec prudence aux patients âgés (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , Populations particulières, Personnes âgées et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

2 CONTRE-INDICATIONS

NB-Aripiprazole est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament, à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'une des composantes de son contenant. Consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

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

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

Ajustements posologiques chez les populations particulières

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

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants et les adolescents (âgés de 10 à 17 ans) atteints de trouble bipolaire de type I ont été évaluées dans le cadre d'un essai clinique d'une durée de

quatre semaines. NB-Aripiprazole n'est pas indiqué pour le traitement du trouble bipolaire de type I chez les patients âgés de moins de 13 ans en raison de l'insuffisance des données concernant son innocuité et son efficacité dans cette population de patients (voir EFFETS INDÉSIRABLES, ESSAIS CLINIQUES, Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude, Trouble bipolaire - Enfants et adolescents).

L'innocuité et l'efficacité du comprimé d'aripiprazole dans le traitement du trouble dépressif majeur chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies, et son utilisation n'est pas recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières - Enfants).

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

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

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

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

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

Fumeurs: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les fumeurs (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-style de vie).

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

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Schizophrénie
Adultes
Dose habituelle: Les doses initiale et cible de NB-Aripiprazole recommandées sont de 10 ou 15 mg/jour, en une seule prise. L'efficacité de NB-Aripiprazole administré à des doses variant de

10 à 30 mg/jour a été établie dans le cadre d'essais cliniques. Toutefois, il n'a pas été démontré que des doses supérieures à 10 mg/jour étaient plus efficaces. Les doses ne peuvent être augmentées, au besoin, qu'après deux semaines, temps nécessaire pour que l'état d'équilibre soit atteint. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg/jour.

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

Adolescents (âgés de 15 à 17 ans)

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

La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg/jour. Les patients doivent continuer de prendre la dose efficace la plus faible qui procure une réponse clinique et une tolérabilité optimales.

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

Trouble bipolaire
Adultes:
Monothérapie
La dose initiale de NB-Aripiprazole recommandée dans le traitement aigu en monothérapie est de 15 mg/jour, en une seule prise.

Traitement d'association avec le lithium ou le valproate
La dose initiale de NB-Aripiprazole recommandée dans le traitement aigu et/ou d'entretien en association avec le lithium ou le valproate aux taux sériques thérapeutiques est de 10 à 15 mg une fois par jour.

La dose peut être augmentée à 30 mg/jour en fonction de la réponse clinique. NB-Aripiprazole

peut être pris sans égard aux repas.

Les patients doivent continuer de prendre la dose efficace la plus faible qui procure une réponse clinique et une tolérabilité optimales. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg/jour.

Adolescents (âgés de 13 à 17 ans)
Monothérapie
Dans le traitement aigu en monothérapie, la dose cible recommandée est de 10 mg/jour par voie orale, en une seule prise. La dose initiale quotidienne recommandée est de 2 mg/jour, augmentée à 5 mg/jour après deux jours, puis à la dose cible de 10 mg/jour après deux jours additionnels. Les augmentations additionnelles de la dose doivent être effectuées par paliers de 5 mg/jour. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg/jour.

On n'a pas évalué systématiquement l'efficacité et l'innocuité du comprimé d'aripiprazole durant un traitement d'entretien du trouble bipolaire de type I chez les adolescents.

Traitement d'association du trouble dépressif majeur (TDM)
Adultes :
Dose habituelle chez les adultes : La dose initiale de NB-Aripiprazole recommandée dans le cadre d'un traitement d'association administré à des patients qui prennent déjà un antidépresseur est de 2 à 5 mg/jour. L'efficacité de du comprimé d'aripiprazole en tant que traitement d'association pour le trouble dépressif majeur a été établie à des doses s'échelonnant de 2 à 15 mg/jour. Les augmentations de la dose allant jusqu'à 5 mg/jour doivent être effectuées graduellement, à intervalles d'au moins une semaine.

Les essais à court terme portant sur l'administration du comprimé d'aripiprazole en association avec des antidépresseurs dans le traitement de patients atteints du TDM ont utilisé un schéma thérapeutique à doses flexibles. Par conséquent, la dose minimale efficace pour cette indication n'a pas été établie. De plus, la relation entre la dose administrée et la réponse n'a pas été évaluée. Toutefois, certains des effets indésirables associés à NB-Aripiprazole étaient reliés à la dose lors d'essais portant sur d'autres indications (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques). Les patients doivent être traités avec la dose efficace la plus faible qui procure une réponse clinique et une tolérabilité optimales.

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été systématiquement évaluées dans le cadre d'essais contrôlés de plus de 6 semaines. Par conséquent, on ignore la durée requise du traitement d'association comprenant NB-Aripiprazole. Le médecin qui choisit d'administrer NB-Aripiprazole en association avec des antidépresseurs pour traiter un TDM doit donc utiliser NB-Aripiprazole pour la période la plus brève qui est cliniquement indiquée.

Lorsqu'ils envisagent de prescrire NB-Aripiprazole en tant que traitement d'association pour le

TDM, les cliniciens doivent tenir compte des préoccupations relatives à l'innocuité associées à tous les antipsychotiques, la classe de médicaments à laquelle appartient Nb-Aripiprazole. Les préoccupations relatives à l'innocuité des médicaments de cette classe sont notamment : le gain de poids, l'hyperlipidémie, l'hyperglycémie, la dyskinésie tardive et le syndrome malin des neuroleptiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES). NB-Aripiprazole ne devrait être prescrit à des patients atteints d'un TDM que par des cliniciens expérimentés dans le dépistage précoce et la prise en charge des problèmes d'innocuité associés à cette classe de médicament.

4.3 Administration

NB-Aripiprazole peut être pris sans égard aux repas. Les comprimés ne devraient pas être écrasés ni coupés; ils devraient être avalés entiers.

Remplacement d'un autre antipsychotique

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

4.4 Reconstitution

Ne s'applique pas

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

Expérience chez l'humain

Lors d'études cliniques, aucun cas de mortalité associé au surdosage aigu accidentel ou intentionnel par l'aripiprazole seul n'a été signalé. Dans les études cliniques, le seul symptôme signalé par un patient ayant pris de façon concomitante la plus grande dose confirmée d'aripiprazole (1080 mg) et de l'alcool était les vomissements.

Après la commercialisation, on a signalé un cas isolé de mortalité possiblement associée à un surdosage aigu accidentel ou intentionnel par l'aripiprazole seul. Le patient, après avoir pris 900 mg d'aripiprazole, a été hospitalisé à l'unité de soins intensifs durant 10 à 14 jours et est décédé. Le patient présentait des antécédents de consommation excessive d'alcool. Toutefois, on ne sait pas si le patient avait consommé de l'alcool au moment du surdosage. Les seuls symptômes signalés par un patient ayant pris la plus grande dose confirmée d'aripiprazole (1680 mg) étaient les vomissements, la fatigue et les étourdissements. De plus, on a signalé, chez un enfant de deux ans et demi, un cas de surdosage accidentel non mortel par l'aripiprazole seul (jusqu'à 195 mg). Les effets suivants ont été signalés chez ce patient : vomissements, somnolence, léthargie, perte de connaissance transitoire et dépression du SNC. D'autres signes et symptômes ayant été observés pendant le surdosage et qui pourraient être importants sur le plan médical comprenaient une hausse de la tension artérielle et une tachycardie. Chez les patients évalués dans un contexte hospitalier, aucune variation négative d'importance clinique des signes vitaux, des résultats de laboratoire ou des paramètres électrocardiographiques n'a été signalée.

Prise en charge du surdosage

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

Charbon : En cas de surdosage de NB-Aripiprazole, l'administration précoce de charbon peut être utile afin de prévenir en partie l'absorption de l'aripiprazole. L'administration de 50 g de charbon activé une heure après la prise d'une dose unique de 15 mg d'aripiprazole par voie orale a entraîné une réduction de 50 % de l'ASC et de la C_{max} moyennes de l'aripiprazole.

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

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

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 2 mg, à 5 mg, à 10 mg, à 15 mg, à 20 mg et à 30 mg	Amidon de maïs, crospovidone, hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, et colorants Comprimés à 2 mg : AD&C bleu n° 2/Indigo Carmine AL et oxyde de fer jaune; Comprimés à 5 mg : AD&C bleu n°2/ Indigo Carmine AL; Comprimés à 10 mg et à 30 mg: Oxyde de fer rouge; Comprimés à 15 mg : Oxyde de fer jaune.

Comprimés à 2 mg
Chaque comprimé de couleur verte en forme de rectangle modifié, non-enrobé et gravée « 251 » sur une face et lisse de l'autre, renferme 2 mg d'aripiprazole et les ingrédients non médicinaux suivants : Amidon de maïs, crospovidone, hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, lactose monohydraté, stéarate de magnésium. Colorants : AD&C bleu n° 2 carmin d'indigo sur substrat d'aluminium et oxyde de fer jaune. Bouteilles de 30 ou de 100 comprimés.

Comprimés à 5 mg
Chaque comprimé de couleur bleue en forme de rectangle modifié, non-enrobé et gravé « 250 » sur une face et lisse de l'autre, renferme 5 mg d'aripiprazole et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, crospovidone, hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, lactose monohydraté, stéarate de magnésium. Colorant : AD&C bleu n° 2 carmin d'indigo sur substrat d'aluminium. Bouteilles de 30 ou de 100 comprimés.

Comprimés à 10 mg
Chaque comprimé de couleur rose en forme de rectangle modifié, non-enrobé et gravé « 252 » sur une face et lisse de l'autre, renferme 10 mg d'aripiprazole et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, crospovidone, hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, lactose monohydraté, stéarate de magnésium. Colorant : Oxyde de fer rouge. Bouteilles de 30 ou de 100 comprimés.

Comprimés à 15 mg
Chaque comprimé rond de couleur jaune, aux bords biseautés, non-enrobé et gravé « 253 » sur une face et lisse de l'autre, renferme 15 mg d'aripiprazole et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, crospovidone, hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, lactose monohydraté, stéarate de magnésium. Colorant : Oxyde de fer jaune. Bouteilles de 30 ou de 100 comprimés.

Comprimés à 20 mg
Chaque comprimé rond de couleur blanche aux bords biseautés, non-enrobé et gravé « L254 » sur une face et lisse de l'autre, renferme 20 mg d'aripiprazole et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, crospovidone, hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, lactose monohydraté, stéarate de magnésium. Bouteilles de 30 ou de 100 comprimés.

Comprimés à 30 mg
Chaque comprimé rond de couleur rose, aux bords biseautés, non-enrobé et gravé « L255 » sur une face et lisse de l'autre, renferme 30 mg d'aripiprazole et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, crospovidone, hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, lactose monohydraté, stéarate de magnésium. Colorant : Oxyde de fer rouge. Bouteilles de 30 ou 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Généralités

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

Carcinogenèse et mutagenèse

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

Effets cardiovasculaires

Hypotension orthostatique

L'aripiprazole peut être associé à une hypotension orthostatique, qui pourrait être attribuable à son effet antagoniste sur les récepteurs α1-adrénergiques. NB-Aripiprazole peut provoquer une hypotension orthostatique, de la tachycardie, des étourdissements et, parfois une syncope, en particulier à l'instauration du traitement. L'incidence d'événements associés à l'hypotension orthostatique au cours d'essais à court terme contrôlés par placebo chez des patients adultes recevant un comprimé d'aripiprazole par voie orale (n = 2 643) se décrit comme suit (incidence pour l'aripiprazole, incidence pour le placebo) : hypotension orthostatique (1,0 %, 0,3 %), vertige positionnel (0,5 %, 0,3%) et syncope (0,5 %, 0,3 %). L'incidence d'événements associés à l'hypotension orthostatique au cours d'essais à court terme contrôlés par placebo chez des adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie recevant un comprimé d'aripiprazole par voie orale (n = 202) se décrit comme suit (incidence pour l'aripiprazole à 10 mg/jour; incidence pour l'aripiprazole à 30 mg/jour; incidence pour le placebo) : hypotension orthostatique (0 %; 2,9 %; 0 %), vertige positionnel (0 %; 2 %; 0 %) et syncope (1 %; 0 %; 0 %). L'incidence d'événements associés à l'hypotension orthostatique au cours d'essais à court terme contrôlés par placebo chez des enfants et des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) atteints de trouble bipolaire de type I recevant un comprimé d'aripiprazole par voie orale (n = 197) se décrit comme suit (incidence pour l'aripiprazole à 10 mg/jour; incidence pour l'aripiprazole à 30 mg/jour; incidence pour le placebo) : hypotension orthostatique (1 %; 0 %; 0 %), vertige positionnel (0 %; 0 %; 0 %) et syncope (0 %; 0 %; 0 %). Le risque d'hypotension orthostatique peut être réduit par une augmentation plus graduelle jusqu'à la dose cible.

L'incidence d'une variation orthostatique significative de la tension artérielle (définie comme une baisse de la tension artérielle systolique de ≥ 20 mm Hg accompagnée d'une augmentation du rythme cardiaque de ≥ 25 bpm à la comparaison des valeurs en position debout et en position couchée), à la suite de la prise d'aripiprazole et de placebo par voie orale, se décrit comme suit (incidence pour l'aripiprazole; incidence pour le placebo) : 3,7 % et 2,3 % respectivement chez des adultes; 0 % (0/202) et 0 % (0/100), respectivement chez des adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie et 1,1 %, respectivement chez des enfants et des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) atteints de trouble bipolaire de type I.

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

Intervalle QT

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

Dépendance/tolérance

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

Système endocrinien et métabolisme

Hyperglycémie et diabète de type 2

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

La possibilité d'un risque sous-jacent plus élevé de diabète de type 2 chez les patients atteints de schizophrénie et l'incidence croissante du diabète de type 2 dans la population générale compliquent l'évaluation du lien entre la prise d'un antipsychotique atypique et les anomalies de la glycémie. Compte tenu de ces facteurs confusionnels, le lien entre la prise d'un antipsychotique atypique et la survenue d'effets indésirables liés à l'hyperglycémie n'a pas encore été complètement élucidé. Toutefois, des études épidémiologiques (ne portant pas sur

le comprimé d'aripiprazole) semblent indiquer un risque accru d'effets indésirables liés à l'hyperglycémie apparue en cours de traitement chez les patients recevant des antipsychotiques atypiques. Étant donné que le comprimé d'aripiprazole n'avait pas encore été commercialisé au moment des études, on ignore si ce risque accru est associé au comprimé d'aripiprazole. On ne dispose d'aucune estimation précise du risque d'effets indésirables liés à l'hyperglycémie chez les patients prenant un antipsychotique atypique.

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

Variations touchant le poids, la glycémie et les paramètres lipidiques chez les adolescents atteints de schizophrénie ou chez les enfants et les adolescents atteints de trouble bipolaire de type I

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

d'antipsychotiques auparavant que chez les patients ayant déjà été traités par des antipsychotiques.

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

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

Glycémie
Voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques - Glycémie.

Lipides
Voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques - Lipides.

Appareil génito-urinaire

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

Hématologique

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

Les facteurs de risque possibles de leucopénie/neutropénie comprennent la présence préalable d'un faible nombre de globules blancs et des antécédents de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse. Durant les premiers mois du traitement, il faut réaliser de fréquents hémogrammes chez les patients ayant des antécédents cliniquement

significatifs de diminution du nombre de globules blancs ou de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse. Il faut envisager l'arrêt du traitement par NB-Aripiprazole au premier signe de diminution cliniquement significative du nombre de globules blancs en l'absence d'autres facteurs étiologiques.

On doit surveiller étroitement les patients qui présentent une neutropénie cliniquement significative afin de détecter l'apparition de fièvre ou d'autres symptômes ou signes d'infection et instaurer promptement un traitement le cas échéant. On doit cesser le traitement par NB-Aripiprazole chez les patients présentant une neutropénie grave (nombre absolu de neutrophiles < 1000/mm^3) et surveiller le nombre de globules blancs jusqu'à leur remontée.

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

Manifestations neurologiques

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

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

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

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

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

Chutes
Les antipsychotiques, y compris l'aripiprazole, peuvent causer de la somnolence, de l'hypotension orthostatique et de l'instabilité motrice et sensorielle, qui peuvent occasionner des chutes et, par conséquent, des fractures ou d'autres blessures. Chez les patients souffrant de maladies, d'affections ou encore prenant des médicaments qui peuvent exacerber ces effets, il faut procéder à des évaluations exhaustives du risque de chutes lorsqu'on amorce un traitement antipsychotique et de façon récurrente chez les patients qui suivent un traitement antipsychotique de longue durée.

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

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

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

Compte tenu de ces observations, NB-Aripiprazole doit être prescrit de façon à réduire au minimum le risque de dyskinésie tardive. Les traitements antipsychotiques chroniques doivent généralement être réservés aux patients atteints d'une maladie chronique qui (1) répond aux agents antipsychotiques et (2) dans les cas où des traitements de rechange aussi efficaces mais potentiellement moins néfastes ne puissent être offerts ou ne conviennent pas. Chez ces patients, il convient de rechercher la dose efficace la plus faible et le traitement le plus bref produisant une réponse clinique favorable. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée périodiquement.

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

Dans un essai ouvert à plus long terme (jusqu'à un an) portant sur un traitement d'association par l'aripiprazole et des antidépresseurs, mené chez des patients atteints de TDM, l'incidence de dyskinésie tardive a été de 4/994 ou 0,4 %.

Symptômes extrapyramidaux

Le taux d'effets indésirables associés à des symptômes extrapyramidaux chez les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie et chez les enfants et des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) atteints de trouble bipolaire de type I était supérieur au taux observé chez les adultes (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques - Symptômes extrapyramidaux, Effets indésirables liés à la dose et Autres résultats observés lors d'essais cliniques).

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

Crise d'épilepsie / Convulsions

Lors d'essais à court terme contrôlés par placebo portant sur l'aripiprazole pris oralement, des convulsions ont été signalées chez 0,1 % (3/2643) des patients adultes, chez 0% (0/202) des patients adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie et chez 0,5 % (1/197) des enfants et des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) atteints de trouble bipolaire de type I. Des facteurs confusionnels ont pu contribuer à la survenue de convulsions chez certains de ces patients.

Comme avec d'autres antipsychotiques, il faut être prudent lorsqu'on administre NB-Aripiprazole à des patients ayant des antécédents de convulsions ou atteints de troubles qui abaissent le seuil convulsif. Ces troubles peuvent être plus fréquents dans la population âgée de 65 ans et plus.

Effet possible sur les fonctions cognitive et motrice

Comme d'autres antipsychotiques, le comprimé d'aripiprazole peut altérer le jugement, la pensée ou les habiletés motrices. La somnolence a été signalée fréquemment en tant qu'effet indésirable chez les patients recevant un comprimé d'aripiprazole dans le cadre d'essais cliniques. Des effets indésirables liés à la somnolence (dont la sédation) ont été signalés plus fréquemment chez les adolescents atteints de schizophrénie (âgés de 13 à 17 ans) ou chez les enfants et les adolescents atteints de trouble bipolaire de type I (âgés de 10 à 17 ans) que chez les patients adultes (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques - Somnolence).

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

Manifestations psychiatriques

Suicide

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

Jeu pathologique et autres troubles du contrôle des impulsions

Les données recueillies après la commercialisation font état de cas de jeu pathologique chez des patients traités par l'aripiprazole. Ces données suggèrent que les patients risquent davantage de ressentir des envies pressantes, en particulier pour le jeu, et d'être incapables de contrôler ces envies lorsqu'ils prennent de l'aripiprazole. En ce qui concerne le jeu pathologique, le risque pourrait être plus élevé chez les patients ayant des antécédents de dépendance au jeu. Il convient donc ainsi de les surveiller étroitement. Les envies suivantes ont également été signalées, quoique très rarement : pulsions sexuelles accrues, besoin compulsif de dépenser de l'argent, consommation excessive ou frénétique d'aliments et autres comportements impulsifs et compulsifs. Comme les patients pourraient ne pas reconnaître que ces comportements sont anormaux, il est important que les prescripteurs questionnent les patients ou leurs proches aidants sur l'apparition ou l'intensification d'envies de jouer, de pulsions sexuelles, d'un besoin compulsif de dépenser de l'argent, d'une consommation excessive ou frénétique d'aliments ou d'autres envies pendant le traitement par l'aripiprazole. Il convient de noter que les symptômes de troubles du contrôle des impulsions peuvent être associés au trouble sous-jacent; toutefois, dans certains cas, mais pas tous, on a signalé que les envies compulsives avaient disparu suivant une réduction de la dose ou l'interruption du traitement. Bien qu'ils n'aient été signalés que très rarement, les troubles du contrôle des impulsions peuvent avoir des conséquences négatives pour les patients et les autres s'ils ne sont pas détectés. Si de telles envies surviennent pendant le traitement par l'aripiprazole, on doit envisager de réduire la dose ou d'interrompre le traitement.

Peau

Formes graves de manifestations cutanées indésirables
Des formes graves de manifestations cutanées indésirables qui risquent de menacer le pronostic vital, notamment le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique, les éruptions cutanées d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux (DRESS) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), ont été signalées chez des patients traités par des antipsychotiques atypiques (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la mise en marché). Elles s'expriment souvent par une combinaison des symptômes suivants : éruption cutanée étendue ou dermatite exfoliative, fièvre, lymphadénopathie et éosinophilie possible. Il faut mettre un terme au traitement par NB-Aripiprazole en présence de formes graves de manifestations cutanées indésirables.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

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

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

Travail et accouchement

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

7.1.2 Allaitement

L'aripiprazole est excrété dans le lait maternel. On conseille aux femmes qui reçoivent de l'aripiprazole de ne pas allaiter.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Au moment de prescrire l'aripiprazole à des adolescents (âgés de 15 à 17 ans) atteints de schizophrénie ou à des adolescents (âgés de 13 à 17 ans) présentant un épisode maniaque ou mixte associé à un trouble bipolaire de type I, le clinicien doit tenir compte des préoccupations relatives à l'innocuité associées à tous les antipsychotiques, notamment : le gain de poids, l'hyperlipidémie, l'hyperglycémie et les effets extrapyramidaux, qui peuvent être plus fréquents ou plus graves dans ces populations de patients que chez les adultes (voir EFFETS INDÉSIRABLES). NB-Aripiprazole ne devrait être prescrit à des adolescents atteints de schizophrénie ou de trouble bipolaire de type I que par des cliniciens expérimentés dans le diagnostic et le traitement d'adolescents atteints de maladies psychiatriques et dans le dépistage précoce et la prise en charge des problèmes d'innocuité susmentionnés associés à cette classe de médicaments.

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

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

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

On a évalué l'innocuité et l'efficacité de l'aripiprazole dans le cadre d'un essai clinique contrôlé par placebo d'une durée de quatre semaines mené chez des enfants et des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) présentant un épisode maniaque ou mixte associé à un trouble bipolaire de

type I. NB-Aripiprazole n'est pas indiqué pour le traitement des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I chez les patients de moins de 13 ans, en raison de l'insuffisance des données concernant son innocuité et son efficacité dans cette population de patients (voir EFFETS INDÉSIRABLES, ESSAIS CLINIQUES, Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude - Trouble bipolaire, Enfants et adolescents).

L'innocuité et l'efficacité du comprimé d'aripiprazole chez les patients de moins de 18 ans atteints du TDM n'ont pas été établies, et son utilisation n'est pas recommandée.

7.1.4 Personnes âgées

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

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

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

Utilisation chez les patients âgés atteints de démence

Mortalité globale

Selon une méta-analyse portant sur 13 essais contrôlés par placebo visant à évaluer divers antipsychotiques atypiques, le taux de mortalité était plus élevé chez les patients âgés atteints de démence et traités par un antipsychotique atypique que chez ceux recevant un

placebo. Au cours de trois études contrôlées par placebo portant sur l'utilisation de l'aripiprazole pour le traitement de patients âgés atteints de la maladie d'Alzheimer (n = 938; âge moyen : 82,4 ans; intervalle : de 56 à 99 ans), le taux de mortalité dans le groupe recevant l'aripiprazole était de 3,5 %, comparativement à 1,7 % dans le groupe recevant le placebo au cours de la phase à double insu des études ou dans les 30 jours suivant la fin de cette phase. Bien que les causes de décès étaient variées, la plupart des décès semblaient être d'origine cardiovasculaire (p. ex. insuffisance cardiaque, mort subite) ou infectieuse (p. ex. pneumonie). NB-Aripiprazole n'est pas indiqué pour le traitement des patients atteints de démence (voir ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »).

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

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

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

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

Dysphagie

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

La manifestation de problèmes de déglutition et de somnolence excessive peut accroître le risque de lésions ou d'aspiration accidentelle chez les patients (voir ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »).

7.1.5 Patients atteints d'insuffisance rénale

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

7.1.6 Patients atteints d'insuffisance hépatique

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

7.1.7 Patients atteints de maladies concomitantes

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

7.1.8 Sexe

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

7.1.9 Race

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

7.1.10 Lactose

Les comprimés de NB-Aripiprazole contiennent du lactose (46, 43, 40, 58, 81 et 119 mg pour les comprimés à 2, 5, 10, 15, 20 et 30 mg, respectivement). Les patients présentant les

troubles héréditaires rares suivants : intolérance au galactose ou syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ne devraient pas prendre NB-Aripiprazole.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de l'aripiprazole a été évaluée chez 13 543 patients adultes qui ont participé à des études cliniques, portant sur plusieurs doses, sur la schizophrénie, les troubles bipolaires, les troubles dépressifs majeurs, la démence associée à la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et l'alcoolisme, ce qui représente environ 7619 années-patients d'exposition à l'aripiprazole à prise orale et 749 patients exposés à l'aripiprazole injectable. Au total, 3390 patients ont été traités par l'aripiprazole à prise orale pendant au moins 180 jours et 1933 de ces patients ont été exposés à l'aripiprazole administré par voie orale pendant au moins un an.

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

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

L'innocuité de l'aripiprazole a été évaluée chez 233 enfants et adolescents atteints de trouble bipolaire de type I (âgés de 10 à 17 ans) qui ont participé à des essais cliniques portant sur plusieurs doses. Au total, 103 enfants et adolescents atteints de trouble bipolaire de type I ont été traités par l'aripiprazole administré par voie orale pendant plus de 26 semaines. La fréquence des effets indésirables apparus en cours de traitement est rapportée pour les enfants et les adolescents âgés de 10 à 17 ans présentant un épisode maniaque ou mixte associé à un trouble bipolaire de type I, mais la majorité des patients étaient âgés de 13 à 17 ans.

NB-Aripiprazole n'est pas indiqué pour le traitement de la schizophrénie chez les adolescents âgés de moins de 15 ans ni pour le traitement des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I chez les patients de moins de 13 ans, en raison de l'insuffisance des données concernant son innocuité et son efficacité dans cette population de patients (voir

EFFETS INDÉSIRABLES, ESSAIS CLINIQUES, Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude, Schizophrénie – Adolescents, et trouble bipolaire, Enfants et adolescents).

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

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

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des d'effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter pas nécessairement les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

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

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

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

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

Essais à court terme contrôlés par placebo portant sur l'administration d'aripiprazole, menés chez des patients adultes atteints de manie bipolaire
Les résultats suivants sont fondés sur les données regroupées d'essais contrôlés par placebo d'une durée de trois semaines portant sur la manie bipolaire, au cours desquels l'aripiprazole a été administré par voie orale à des doses de 15 ou 30 mg/jour.

Effets indésirables associés à l'arrêt du traitement
Chez les patients atteints de manie bipolaire, dans l'ensemble, on n'a observé qu'une faible différence quant à la fréquence de l'abandon du traitement en raison d'effets indésirables entre les patients recevant l'aripiprazole (11 %) et ceux recevant le placebo (10 %). Les types d'effets indésirables ayant conduit à l'abandon du traitement étaient similaires dans les deux groupes de patients. L'acathésie, l'effet indésirable qui a le plus souvent mené à l'abandon du traitement dans le groupe de patients recevant l'aripiprazole, a entraîné l'abandon de 2 % des patients traités par l'aripiprazole et de 0,3 % de ceux recevant le placebo.

Effets indésirables couramment signalés
Les effets indésirables couramment signalés associés à l'administration de l'aripiprazole chez des patients atteints de manie bipolaire (taux d'incidence d'au moins 5 % et au moins deux fois plus élevé chez les patients recevant l'aripiprazole) sont indiqués au Tableau 2.

Tableau 2: Effets indésirables couramment signalés lors d'essais à court terme contrôlés par placebo menés chez des patients adultes atteints de manie bipolaire et recevant un comprimé d'aripiprazole

	Pourcentage de patients qui ont signalé des effets indésirables	
Terme recommandé	**Aripiprazole (n=917)**	**Placebo (n=753)**
Acathésie	13	4
Sédation	8	3
Agitation	6	2
Troubles extrapyramidaux	5	2

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

Le tableau 3 indique les taux d'incidence regroupés, arrondis au pourcentage le plus près, des effets indésirables apparus en cours de traitement, signalés pendant le traitement aigu (jusqu'à six semaines chez les patients schizophrènes et jusqu'à trois semaines chez les patients atteints de manie bipolaire); il ne tient compte que des effets indésirables signalés chez au moins 2 % des patients traités par l'aripiprazole (doses de ≥ 2 mg/jour) et dont le taux d'incidence chez les patients traités par l'aripiprazole était supérieur à celui observé dans le groupe recevant le placebo, dans l'ensemble de données combinées.

Tableau 3 : Effets indésirables apparus en cours de traitement signalés lors d'essais à court terme contrôlés par placebo menés chez des patients adultes atteints de schizophrénie[a] ou de manie bipolaire[b] recevant un comprimé d'aripiprazole par voie orale

	Pourcentage de patients qui ont signalé des effets indésirables[c]	
Appareil – Organe – Classe	**Aripiprazole**	**Placebo**
Terme recommandé	**(n = 1843)**	**(n = 1166)**
Troubles oculaires		
Vision trouble	3	1
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	15	11
Constipation	11	7
Vomissements	11	6
Dyspepsie	9	7
Xérostomie	5	4
Mal de dents	4	3
Gêne abdominale	3	2
Gêne gastrique	3	2
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Fatigue	6	4
Douleur	3	2
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Raideur musculo-squelettique	4	3
Douleurs dans les membres	4	2
Myalgie	2	1
Spasmes musculaires	2	1
Troubles du système nerveux		
Céphalées	27	23
Étourdissements	10	7
Acathésie	10	4
Sédation	7	4
Troubles extrapyramidaux	5	3
Tremblements	5	3
Somnolence	5	3
Troubles psychiatriques		
Agitation	19	17
Insomnie	18	13
Anxiété	17	13
Nervosité	5	3
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		

	Pourcentage de patients qui ont signalé des effets indésirables[c]	
Appareil – Organe – Classe	**Aripiprazole**	**Placebo**
Terme recommandé	**(n = 1843)**	**(n = 1166)**
Douleur pharyngo-laryngienne	3	2
Toux	3	2

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

[b] 917 patients traités par l'aripiprazole et 753 patients recevant le placebo

[c] Effets indésirables signalés chez au moins 2 % des patients traités par l'aripiprazole par voie orale, à l'exception de ceux dont le taux d'incidence est égal ou inférieur à celui observé avec le placebo.

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

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

<u>Essai à court terme contrôlé par placebo portant sur l'aripiprazole en association médicamenteuse, mené chez des patients adultes atteints de manie bipolaire</u>

Dans le cadre d'un essai contrôlé par placebo mené chez des patients atteints de manie bipolaire dont la tolérance au lithium ou au valproate en monothérapie avait déjà été établie, l'aripiprazole a été administré par voie orale pendant six semaines à raison de 15 ou 30 mg/jour en association avec du lithium ou du valproate. Les effets indésirables signalés au cours de cet essai étaient en général semblables à ceux observés lors d'essais cliniques au cours desquels l'aripiprazole a été administré en monothérapie (voir tableau 2). Les cas signalés d'acathésie et de tremblements étaient plus fréquents lorsque l'aripiprazole était administré en association avec le lithium ou le valproate. L'acathésie a été signalée chez 19 % des patients recevant l'aripiprazole en association médicamenteuse, comparativement à 5 % chez les patients recevant l'association placebo-lithium ou placebo-valproate. Dans le sous-groupe de patients recevant du lithium, l'incidence d'acathésie était de 28 % chez les patients traités par l'association aripiprazole-lithium et de 4 % chez ceux du groupe recevant l'association placebo-lithium. Dans le sous-groupe de patients recevant du valproate, l'acathésie a été signalée chez 12 % des patients recevant l'association aripiprazole-valproate, comparativement à 6 % chez les patients recevant l'association placebo-valproate. L'incidence des tremblements était de 9 % chez les patients recevant l'aripiprazole en association médicamenteuse et de 6 % chez les patients recevant un placebo en association médicamenteuse. Les autres effets indésirables le plus couramment signalés ont été l'insomnie (8 % vs 4 %) et les troubles extrapyramidaux (5 % vs 1 %) dans les groupes traités respectivement par l'aripiprazole et par le placebo.

Les taux d'abandon du traitement en raison d'effets indésirables étaient de 12 % chez les patients traités par l'aripiprazole en association médicamenteuse et de 6 % chez ceux recevant un placebo en association médicamenteuse. L'acathésie, l'effet indésirable qui a le plus

souvent entraîné l'abandon du traitement dans le groupe de patients recevant l'aripiprazole, a entraîné l'abandon de 5 % des patients traités par l'aripiprazole et de 1 % de ceux recevant le placebo.

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

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

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

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

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

Le tableau 4 indique les taux d'incidence, arrondis au pourcentage le plus près, des effets indésirables apparus en cours de traitement, signalés pendant le traitement aigu (jusqu'à six semaines chez les patients atteints de schizophrénie) par 10 et 30 mg/jour d'aripiprazole, comparativement au placebo. Il ne tient compte que des effets indésirables signalés chez au moins 1 % des adolescents traités par l'aripiprazole (doses de ≥ 2 mg/jour) et dont le taux d'incidence chez les patients traités par l'aripiprazole était supérieur à celui observé dans le groupe recevant le placebo.

Tableau 4 : Effets indésirables apparus en cours de traitement signalés lors d'un essai contrôlé par placebo d'une durée de six semaines mené chez des adolescents [a] atteints de schizophrénie recevant un comprimé d'aripiprazole par voie orale

	Pourcentage de patients qui ont signalé des effets indésirables [b]		
Appareil – Organe – Classe	**Aripiprazole à 10 mg**	**Aripiprazole à 30 mg**	**Placebo**
Terme recommandé	**(n = 100)**	**(n = 102)**	**(n = 100)**
Troubles cardiaques			
Tachycardie	2	0	0

	Pourcentage de patients qui ont signalé des effets indésirables [b]		
Appareil – Organe – Classe	**Aripiprazole à 10 mg**	**Aripiprazole à 30 mg**	**Placebo**
Terme recommandé	**(n = 100)**	**(n = 102)**	**(n = 100)**
Bradycardie sinusale	1	1	0
Troubles oculaires			
Vision trouble	2	0	0
Troubles gastro-intestinaux			
Nausées	9	10	6
Constipation	3	2	1
Diarrhée	2	3	0
Xérostomie	1	3	1
Hypersécrétion salivaire	1	3	1
Gêne gastrique	1	1	0
Troubles généraux et réactions au point d'administration			
Fatigue	4	3	1
Douleur	1	1	0
Infections et infestations			
Rhinopharyngite	5	5	4
Infection des voies respiratoires supérieures	1	2	0
Grippe	1	1	0
Infection virale	1	1	0
Évaluations			
Élévation de la glycémie	3	0	0
Élévation du taux sanguin d'insuline	2	0	0
Gain de poids	1	2	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Augmentation de l'appétit	4	2	0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif			
Arthralgie	1	1	0
Raideur musculaire	1	1	0
Faiblesse musculaire	1	1	0
Douleurs dans les membres	0	3	1
Troubles du système nerveux			
Troubles extrapyramidaux	13	22	5
Somnolence[c]	11	22	6
Céphalées	16	11	10
Acathésie	5	12	5
Tremblements	2	12	2
Étourdissements	7	4	3
Dystonie	3	1	0
Vertige positionnel	0	2	0
Salivation	0	3	0
Dysarthrie	2	0	0
Dyskinésie	1	2	0
Troubles psychiatriques			
Hallucinations auditives	2	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Hoquet	0	2	0

	Pourcentage de patients qui ont signalé des effets indésirables [b]		
Appareil – Organe – Classe	**Aripiprazole à 10 mg**	**Aripiprazole à 30 mg**	**Placebo**
Terme recommandé	**(n = 100)**	**(n = 102)**	**(n = 100)**
Affections des tissus cutanés et sous-cutanés			
Rash	3	1	0
Ecchymose	1	1	0
Troubles vasculaires			
Hypotension orthostatique	0	3	0

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

[b] Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des 202 adolescents traités par l'aripiprazole par voie orale, à l'exception de ceux dont le taux d'incidence était égal ou inférieur à celui observé avec le placebo.

[c] L'incidence de la somnolence n'inclut pas la sédation. On a signalé de la sédation chez un patient qui recevait 10 mg/jour d'aripiprazole.

Essai à court terme (quatre semaines) contrôlé par placebo mené auprès d'enfants et d'adolescents (âgés de 10 à 17 ans) présentant un épisode maniaque ou mixte associé à un trouble bipolaire de type I.

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

Abandon du traitement en raison d'effets indésirables

La fréquence de l'abandon du traitement en raison d'effets indésirables chez les enfants et les adolescents (âgés de 10 à 17 ans) traités par l'aripiprazole et ceux ayant reçu un placebo était respectivement de 6 % (10 mg/jour), 8 % (30 mg/jour) et 2 %.

Effets indésirables couramment observés

Les effets indésirables couramment observés associés à l'administration d'aripiprazole à des enfants et à des adolescents atteints de trouble bipolaire de type I (taux d'incidence d'au moins 5 % ou au moins deux fois plus élevé chez les patients recevant l'aripiprazole) comprenaient la somnolence, les troubles extrapyramidaux, la fatigue, les nausées, l'acathésie, la vision trouble, l'hypersécrétion salivaire et les étourdissements.

Effets indésirables signalés à une incidence d'au moins 1 % chez les patients traités par l'aripiprazole et supérieure à celle observée avec le placebo, dans un essai à court terme contrôlé par placebo chez des enfants et des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) atteints de trouble bipolaire de type I.

Le Tableau 5 indique les taux d'incidence regroupés, arrondis au pourcentage le plus près, des effets indésirables apparus en cours de traitement, signalés pendant le traitement aigu (jusqu'à quatre semaines chez les patients atteints de trouble bipolaire de type I); il ne tient compte que des effets indésirables signalés chez au moins 1 % des enfants et des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) traités par l'aripiprazole (doses de $\geq$ 2 mg/jour) et dont le taux

d'incidence chez les patients traités par l'aripiprazole était supérieur à celui observé dans le groupe recevant le placebo.

Tableau 5: Effets indésirables apparus en cours de traitement signalés lors d'un essai à court terme contrôlé par placebo mené chez des enfants et des adolescentsa (âgés de 10 à 17 ans) atteints de trouble bipolaire de type I recevant un comprimé d'aripiprazole par voie orale.

	Pourcentage de patients qui ont signalé des effets indésirables[b]		
Appareil -- Organe -- Classe	**Aripiprazole 10 mg**	**Aripiprazole 30 mg**	**Placebo**
Terme recommandé	**(n=98)**	**(n=99)**	**(n=97)**
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique			
Anémie	1	1	0
Troubles oculaires			
Vision trouble	8	8	0
Troubles gastro-intestinaux			
Nausées	9	12	4
Diarrhée	4	4	0
Sécheresse de la bouche	1	1	0
Hypersécrétion salivaire	3	8	0
Douleur abdominale supérieure	4	5	3
Douleur abdominale	1	1	0
Gêne gastrique	2	4	2
Troubles généraux et réactions au point d'administration			
Fatigue	13	9	4
Irritabilité	1	1	0
Pyrexie	3	4	0
Asthénie	0	2	0
Infections et infestations			
Rhinopharyngite	4	3	1
Pharyngite streptococcique	2	0	0
Gastroentérite virale	1	3	1
Blessure, empoisonnement et complications liées à une intervention			
Entorse	2	1	0
Claquage musculaire	2	0	0
Automutilation	1	1	0
Évaluations			
Gain de poids	4	3	1
Élévation du taux sanguin de créatinine phosphokinase	1	3	0
Accélération du rythme cardiaque	0	2	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Perte d'appétit	6	3	3

	Pourcentage de patients qui ont signalé des effets indésirables[b]		
Appareil -- Organe -- Classe	**Aripiprazole 10 mg**	**Aripiprazole 30 mg**	**Placebo**
Terme recommandé	**(n=98)**	**(n=99)**	**(n=97)**
Augmentation de l'appétit	2	5	3
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif			
Douleurs lombaires	2	2	1
Douleurs cervicales	2	0	0
Spasmes musculaires	1	1	0
Arthralgie	1	3	0
Douleurs dans les membres	1	1	0
Troubles du système nerveux			
Somnolence	19	26	3
Céphalées	17	19	17
Troubles extrapyramidaux	12	27	3
Acathésie	8	11	2
Étourdissements	5	5	1
Sédation	2	2	0
Dyskinésie	2	0	0
Tremblements	1	3	1
Léthargie	1	2	0
Dystonie	0	5	0
Hypersomnie	0	2	0
Troubles de l'attention	0	2	0
Troubles psychiatriques			
Insomnie	4	1	1
Agressivité	2	0	0
Trouble Oppositionnel avec provocation	2	0	0
Nervosité	2	1	0
Idées suicidaires	1	1	0
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires			
Dysménorrhée	2	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Épistaxis	1	2	1
Hypertrophie des amygdales	1	1	0
Affections des tissus cutanés et sous-cutanés			
Rash	1	2	1
Acné	0	2	0

[a] Les taux d'incidence des effets indésirables apparus en cours de traitement sont basés sur la population évaluée sur le plan de l'innocuité, qui comprenait des patients âgés de 10 à 17 ans; cependant, 63 % d'entre eux étaient âgés de 13 à 17 ans. NB-Aripiprazole n'est pas indiqué chez les patients atteints de trouble bipolaire de type I âgés de moins de 13 ans, en raison de l'insuffisance des données concernant son innocuité et son efficacité dans cette population de patients.

[b] Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des 197 enfants et adolescents traités par l'aripiprazole par voie orale, à l'exception de ceux dont le taux d'incidence était égal ou inférieur à celui observé avec le placebo.

Essais à court terme contrôlés menés chez des patients recevant de l'aripiprazole dans un traitement d'association pour le trouble dépressif majeur (TDM)

Les résultats suivants se fondent sur les données regroupées de trois essais contrôlés par placebo portant sur un traitement d'association comprenant un comprimé d'aripiprazole, menés auprès des patients atteints du TDM qui ont obtenu une réponse inadéquate à au moins deux traitements par des antidépresseurs au cours d'un épisode en cours, l'un de ceux-ci prospectif, au cours desquels l'aripiprazole a été administré à des doses variant de 2 à 20 mg en association avec un traitement continu par des antidépresseurs, au cours d'une période maximale de 6 semaines.

Effets indésirables associés à l'arrêt du traitement

La fréquence de l'abandon du traitement en raison d'effets indésirables a été de 6 % chez les patients du groupe de traitement d'association comprenant l'aripiprazole et de 2 % chez ceux du groupe de traitement d'association comprenant le placebo. L'acathésie, l'effet indésirable qui a le plus souvent mené à l'abandon du traitement dans le groupe de patients recevant l'aripiprazole, a entraîné l'abandon de 1,3 % des patients traités par l'aripiprazole et de 0 % de ceux recevant le placebo.

Effets indésirables couramment signalés

Les effets indésirables couramment signalés liés à l'administration d'un traitement d'association comprenant l'aripiprazole chez des patients atteints du TDM (taux d'incidence d'au moins 5 % et au moins deux fois plus élevé chez les patients recevant l'aripiprazole par rapport au placebo) ont été les suivants : acathésie, agitation, fatigue, insomnie, vision trouble, somnolence et constipation.

Effets indésirables signalés à une incidence d'au moins 2 % chez les patients adultes atteints du trouble dépressif majeur

Le Tableau 6 indique les taux d'incidence regroupés, arrondis au pourcentage le plus près, des effets indésirables apparus pendant le traitement aigu (jusqu'à six semaines), y compris seulement ceux qui se sont manifestés chez au moins 2 % des patients recevant un traitement d'association comprenant l'aripiprazole (doses de ≥ 2 mg/jour) et dont le taux d'incidence chez les patients recevant le traitement d'association comprenant l'aripiprazole était supérieur à celui observé dans le groupe recevant le traitement d'association comprenant le placebo, dans l'ensemble de données combinées.

Tableau 6: Effets indésirables apparus en cours de traitement signalés lors d'essais à court terme contrôlés par placebo portant sur un traitement d'association, menés chez des patients adultes atteints du trouble dépressif majeur (doses flexibles variant de 2 à 20 mg/jour)

	Pourcentage de patients qui ont signalé des effets indésirables[a]	
Appareil – Organe - Classe	**Aripiprazole+ADT***	**Placebo+ADT***

Tableau 6: Effets indésirables apparus en cours de traitement signalés lors d'essais à court terme contrôlés par placebo portant sur un traitement d'association, menés chez des patients adultes atteints du trouble dépressif majeur (doses flexibles variant de 2 à 20 mg/jour)

Terme recommandé	(n=547)	(n=538)
Troubles oculaires		
Vision Trouble	6	2
Troubles gastro-intestinaux		
Constipation	5	2
Dyspepsie	2	1
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Fatigue	9	4
Sentiment de nervosité	2	1
Irritabilité	2	1
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	6	5
Rhinopharyngite	3	2
Évaluations		
Gain de poids	3	2
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Augmentation de l'appétit	3	2
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Arthralgie	4	2
Myalgie	3	1
Troubles du système nerveux		
Acathésie	23	4
Somnolence	6	3
Étourdissements	4	2
Sédation	4	2
Troubles de l'attention	2	1
Troubles psychiatriques		
Agitation	12	2
Insomnie	8	3

[a] Effets indésirables signalés chez au moins 2 % des patients recevant un traitement d'association comprenant l'aripiprazole, à l'exception de ceux dont le taux d'incidence est égal ou inférieur à celui observé avec le placebo.
[*] Traitement antidépresseur

Effets indésirables liés à la dose

Schizophrénie

Dans quatre essais menés chez des patients adultes atteints de schizophrénie visant à comparer différentes doses fixes d'aripiprazole à prise orale (2, 5, 10, 15, 20 ou 30 mg/jour) au

placebo, on a évalué la relation dose-effet pour l'incidence des effets indésirables apparus en cours de traitement. Cette analyse, stratifiée par étude, a révélé que le seul effet indésirable pouvant éventuellement présenter un rapport dose-effet (et le plus important à une dose de 30 mg/jour seulement) était la somnolence [dont la sédation], dont les taux d'incidence ont été les suivants : placebo, 7,4 %; 10 mg/jour, 8,5 %; 15 mg/jour, 8,7 %; 20 mg/jour, 7,5 %; 30 mg/jour, 12,6 %. Lors de deux études cliniques menées chez des patients atteints de manie bipolaire visant à comparer un placebo à des doses fixes de 14 ou 30 mg d'aripiprazole administré par voie orale, on n'a observé aucune relation dose-effet sur le plan des effets indésirables apparus en cours de traitement.

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

Trouble bipolaire de type I
Lors de deux études cliniques menées chez des patients adultes atteints de manie bipolaire visant à comparer un placebo à des doses flexibles de 15 ou 30 mg/jour d'aripiprazole administré par voie orale, on n'a observé aucune relation dose-effet sur le plan des effets indésirables apparus en cours de traitement. Durant une étude menée auprès d'enfants et d'adolescents (âgés de 10 à 17 ans) atteints de trouble bipolaire de type I, on a observé, après quatre semaines, quatre effets indésirables ayant potentiellement une relation dose-effet : troubles extrapyramidaux (taux d'incidence : placebo, 3,1 %; 10 mg/jour, 12,2 %; 30 mg/jour, 27,3 %); somnolence (taux d'incidence : placebo, 3,1 %; 10 mg/jour, 19,4 %; 30 mg/jour, 26,3 %); acathésie (taux d'incidence : placebo, 2,1 %; 10 mg/jour, 8,2 %; 30 mg/jour, 11,1 %) et hypersécrétion salivaire (taux d'incidence : placebo, 0 %; 10 mg/jour, 3,1 %; 30 mg/jour, 8,1 %).

Trouble dépressif majeur (TDM)
L'innocuité de l'aripiprazole dans un traitement d'association administré à des patients atteints du TDM qui avaient obtenu une réponse inadéquate à un traitement antidépresseur antérieur a été évaluée dans le cadre de trois essais à court terme (six semaines). Ces essais ont utilisé un schéma à doses flexibles comprenant une dose initiale de 5 mg/jour, et des doses maximales autorisées variant de 2 à 20 mg/jour par la suite. La relation entre la dose administrée et la réponse n'a donc pas été évaluée lors de ces essais.

Symptômes extrapyramidaux

Le tableau 7 et tableau 8 présentent le pourcentage de patients adultes et de moins de 18 ans qui ont signalé l'apparition de symptômes extrapyramidaux en cours de traitement lors d'essais à court terme contrôlés par placebo.

Tableau 7 : Pourcentage de patients adultes qui ont signalé l'apparition de symptômes extrapyramidaux en cours de traitement lors d'essais à court terme contrôlés par placebo

	Pourcentage de patients qui ont signalé les effets indésirables							
	Schizophrénie (marge posologique : 2-30 mg/j)		**Manie bipolaire – Traitement en monothérapie (marge posologique: 15-30 mg/j)**		**Manie bipolaire – Traitement d'association (marge posologique: 15-30 mg/j)**		**Trouble dépressif majeur -Traitement d'association (marge posologique : 2-20 mg/j)**	
	Aripiprazole	**Placebo**	**Aripiprazole**	**Placebo**	**Aripiprazole**	**Placebo**	**Aripiprazole**	**Placebo**
Effets indésirables liés aux symptômes extrapyramidaux (à l'exception de l'acathésie)[a]	14	14	16	8	15	8	8	5
Effets indésirables liés à l'acathésie	8	4	13	4	19	5	23	4

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

L'incidence des effets indésirables associés aux symptômes extrapyramidaux observée dans l'essai contrôlé par placebo mené chez des adolescents atteints de schizophrénie et chez des enfants et des adolescents atteints de trouble bipolaire de type I était supérieure à celle observée chez les adultes atteints de schizophrénie et de troubles bipolaires (tableau 7 et tableau 8).

Tableau 8 : Pourcentage d'enfants et d'adolescents qui ont signalé l'apparition de symptômes extrapyramidaux en cours de traitement lors d'essais à court terme contrôlés par placebo

	Pourcentage de patients qui ont signalé des effets indésirables					
	Schizophrénie [a]			Troubles bipolaires[b]		
	Aripiprazole			Aripiprazole		
	10 mg	30 mg	Placebo	10 mg	30 mg	Placebo
Effets indésirables liés aux symptômes extrapyramidaux [c] (à l'exception de l'acathésie)	18	32	7	17	34	5
Effets indésirables liés à l'acathésie	6	12	6	8	12	2

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

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

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

Les symptômes extrapyramidaux fréquemment signalés qui sont apparus en cours de traitement chez des adolescents atteints de schizophrénie et chez des enfants et des adolescents atteints de trouble bipolaire de type 1 étaient généralement liés à la dose (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques, Effets indésirables liés à la dose).

Tableau 9 et Tableau 10 présentent les variations moyennes des scores recueillis entre le début et la fin des essais à court terme, contrôlés par placebo, menés chez des adultes et des enfants au moyen de l'échelle d'évaluation Simpson-Angus (pour les symptômes extrapyramidaux), de l'échelle d'acathésie de Barnes (pour l'acathésie) et de l'échelle d'évaluation des mouvements involontaires (pour les dyskinésies) (AIMS).

Tableau 9 : Variations moyennes des scores recueillis entre le début et la fin des essais à court terme contrôlés par placebo menés chez l'adulte au moyen de l'échelle d'évaluation Simpson-Angus, de l'échelle d'acathésie de Barnes et de l'échelle d'évaluation des mouvements involontaires (AIMS)

	Variations moyennes des scores entre le début et la fin des études							
	Schizophrénie (marge posologique : 2-30 mg/j)		Manie bipolaire – Traitement en monothérapie (marge posologique: 15-30 mg/j)		Manie bipolaire – Traitement d'association (marge posologique: 15-30 mg/j)		Trouble dépressif majeur - Traitement d'association (marge posologique: 2-20 mg/j)	
	Aripiprazole	Placebo	Aripiprazole	Placebo	Aripiprazole	Placebo	Aripiprazole	Placebo
Échelle d'évaluation Simpson-Angus	-0,06	-0,08	0,50[3]	-0,01	0,73[1]	0,07	0,27[3]	0,01
Barnes	0,08	-0,05	0,21[3]	-0,05	0,30[2]	0,11	0,23[3]	0,03
AIMS	-0,44[1]	-0,02	-0,02	-0,06	0,08	-0,10	0,03	0,02

* Un score négatif indique une amélioration.
[1]p ≤ 0,01
[2]p ≤ 0,05
[3]p ≤ 0,001

Tableau 10 : Variations moyennes des scores recueillis entre le début et la fin d'essais à court terme contrôlés par placebo menés auprès d'enfants et d'adolescents au moyen de l'échelle d'évaluation Simpson-Angus, de l'échelle d'acathésie de Barnes et de l'échelle d'évaluation des mouvements involontaires (AIMS)

	Variations moyennes des scores entre le début et la fin des études					
	Schizophrénie [a]			Troubles bipolaires[b]		
	Aripiprazole		Placebo	Aripiprazole		Placebo
	10 mg n = 99	30 mg n = 97	n = 98	10 mg n=96	30 mg n=99	n=94
Échelle d'évaluation Simpson-Angus	0,5[1]	0,3[2]	-0,3	0,6[2]	1,2[3]	-0,1
Barnes	0,1	0,1	0,0	-0,1	0,1	0,0
AIMS	-0,2	-0,1	-0,1	0,0	0,0	0,0

[a] Essai d'une durée de six semaines mené chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans atteints de schizophrénie
[b]Essai d'une durée de quatre semaines mené chez des enfants et des adolescents âgés de 10 à 17 ans atteints de troubles bipolaires. Variation moyenne du score à l'échelle d'évaluation Simpson-Angus dans le groupe recevant 10 mg/jour, N = 95.
* Un score négatif indique une amélioration
[1] p ≤ 0,01
[2] p ≤ 0,05
[3] p ≤ 0,001

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

Dystonie

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

Somnolence
Des effets indésirables liés à la somnolence (dont la sédation) ont été signalés fréquemment chez les patients traités par le comprimé d'aripiprazole lors d'essais cliniques et ces effets ont été signalés plus fréquemment chez les enfants et les adolescents que chez les adultes.

Tableau 11 : Pourcentage de patients adultes qui ont signalé des effets indésirables liés à la somnolence (dont la sédation) lors d'essais à court terme contrôlés par placebo

	Pourcentage de patients qui ont signalé des effets indésirables							
	Schizophrénie marge posologique: 2-30 mg/j)		**Manie bipolaire – Traitement en monothérapie (marge posologique: 15-30 mg/j)**		**Manie bipolaire -- Traitement d'association (marge posologique: 15-30 mg/j)**		**Trouble dépressif majeur - Traitement d'association (marge posologique : 2-20 mg/j)**	
	Aripiprazole	**Placebo**	**Aripiprazole**	**Placebo**	**Aripiprazole**	**Placebo**	**Aripiprazole**	**Placebo**
Somnolence (y compris sédation)	9.6 (89/926)	7.7 (32/413)	12.8 (117/917)	6.0 (45/753)	6.3 (16/253)	3.8 (5/130)	9.9 (54/547)	4.6 (25/538)

La somnolence (dont la sédation) a entraîné l'abandon du traitement chez 0,1 % des patients adultes atteints de schizophrénie traités par l'aripiprazole et 0,2 % de ceux prenant le placebo, chez 0,1 % des patients adultes atteints de trouble bipolaire de type I recevant l'aripiprazole seul et 0 % de ceux prenant le placebo seul, chez 1,2 % des patients adultes atteints de trouble bipolaire de type I recevant l'aripiprazole en association et 0 % de ceux prenant le placebo en association et chez 0,6 % des patients adultes atteints du trouble dépressif majeur recevant l'aripiprazole en association et 0 % de ceux prenant le placebo en association.

Tableau 12 : Pourcentage d'enfants et d'adolescents qui ont signalé des effets indésirables liés à la somnolence (dont la sédation) lors d'essais à court terme contrôlés par placebo

	Pourcentage de patients qui ont signalé des effets indésirables					
	Schizophrénie [a]			Troubles bipolaires[b]		
	Aripiprazole			Aripiprazole		
	10 mg	30 mg	Placebo	10 mg	30 mg	Placebo
Somnolence (y compris sédation)	12 (12/100)	22 (22/102)	6 (6/100)	21 (21/98)	27 (27/99)	3 (3/97)

[a] Essai d'une durée de six semaines mené chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans atteints de schizophrénie
[b] Essai d'une durée de quatre semaines mené chez des enfants et des adolescents âgés de 10 à 17 ans atteints de troubles bipolaires

La somnolence (dont la sédation) a entraîné l'abandon du traitement chez 0,5 % des adolescents atteints de schizophrénie traités par l'aripiprazole et 0 % de ceux prenant le placebo et chez 1,5 % des enfants et des adolescents atteints de troubles bipolaires traités par l'aripiprazole et 0 % de ceux recevant le placebo.

Gain de poids

Adultes

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

Lors d'études de trois semaines auprès d'adultes atteints de la manie bipolaire, le gain de poids moyen des patients recevant aripiprazole ou un placebo a été de 0,1 kg et 0,0 kg, respectivement. La proportion de patients qui répondaient au critère définissant le gain de poids (≥ 7 % du poids corporel) a été de 2 % pour l'aripiprazole et de 3 % pour le placebo. Lors de l'étude de six semaines portant sur le traitement de la manie et au cours de laquelle l'aripiprazole ou le placebo a été associé à du lithium ou du valproate, le gain de poids moyen chez les patients traités par l'aripiprazole ou le placebo a été de 0,6 kg et de 0,2 kg, respectivement. La proportion de patients qui répondaient au critère définissant le gain de poids (≥ 7 % du poids corporel) a été de 3 % pour l'aripiprazole associé à du lithium ou du valproate comparativement à 4 % pour le placebo associé à du lithium ou du valproate. Lors d'essais de six semaines portant sur le traitement associant l'aripiprazole à des antidépresseurs chez des patients atteints du TDM, le gain de poids moyen des patients recevant le traitement d'association avec l'aripiprazole a été de 1,6 kg par rapport à 0,5 kg chez ceux recevant un traitement d'association avec un placebo. La proportion de patients qui répondaient au critère définissant le gain de poids (≥ 7 % du poids corporel) durant la phase de randomisation de six semaines a été de 5 % pour le traitement d'association avec l'aripiprazole et de 1 % pour celui avec le placebo.

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

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

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

Lors d'un essai ouvert à plus long terme (jusqu'à un an) portant sur l'association de l'aripiprazole avec des antidépresseurs dans le traitement de patients atteints du TDM, le gain de poids moyen entre le début de l'étude et la dernière observation reportée (méthode « Last Observation Carried Forward » - LOCF) a été de 2,9 kg; à la semaine 52 chez les sujets ayant mené l'étude à terme, la variation moyenne du poids a été de 4,0 kg. La proportion de patients présentant un gain de poids cliniquement significatif (gain de ≥ 7 % par rapport au départ) s'établissait à 23,3 % à la fin de l'essai (LOCF) et de 34,3 % à la semaine 52 (sujets ayant mené l'étude à terme). L'IMC moyen au départ s'établissait à 31 kg/m^2.

Adolescents

Les variations de poids observées lors de l'essai clinique contrôlé par placebo d'une durée de six semaines mené auprès d'adolescents atteints de schizophrénie ainsi que lors de l'essai contrôlé par placebo d'une durée de quatre semaines mené auprès d'enfants et d'adolescents atteints de trouble bipolaire de type I sont résumées au tableau 13.

Tableau 13 : Variation du poids (kg) et proportion de patients ayant présenté une augmentation ≥ 7 % du poids corporel lors d'essais à court terme contrôlés par placebo menés auprès d'enfants et d'adolescents

Schizophrénie [a]	**Placebo**	**Aripiprazole**	
		10 mg	**30 mg**
	N = 100	N = 100	N = 102
Poids (kg)	n = 98	n = 99	n = 97
Variation entre le début de l'étude et la dernière visite	-0,8	0,0	0,2
Proportion de patients ayant présenté une augmentation ≥ 7 % entre le début de l'étude et la dernière visite	1 % (1/98)	4 % (4/99)	5,2 % (5/97)
Troubles bipolaires [b]	**Placebo**	**Aripiprazole**	
		10 mg	**30 mg**
	N=97	N=98	N=99
Poids (kg)	n=92	n=95	n=96
Variation entre le début de l'étude et la dernière visite	0,5	0,6	0,9
Proportion de patients ayant présenté une augmentation ≥ 7 % entre le début de l'étude et la dernière visite	3,3 % (3/92)	3,2% (3/95)	9,4% (9/96)

[a] Essai d'une durée de six semaines mené chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans atteints de schizophrénie
[b] Essai d'une durée de quatre semaines mené chez des enfants et des adolescents âgés de 10 à 17 ans atteints de troubles bipolaires

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

Lors d'une étude de prolongation d'une durée de 26 semaines contrôlée par placebo et menée auprès d'adolescents atteints de trouble bipolaire de type I (épisodes maniaques ou mixtes) ayant terminé l'étude de phase aiguë contrôlée par placebo d'une durée de quatre semaines, le gain de poids moyen à la dernière visite de l'étude était de 3,20 kg avec l'aripiprazole à 10 mg/jour, de 2,85 kg avec l'aripiprazole à 30 mg/jour et de 0,98 kg avec le placebo. À la dernière visite de l'étude, 35,8 % (34/95) et 29,2 % (28/96) des patients traités par l'aripiprazole à 10 mg/jour ou à 30 mg/jour, respectivement, présentaient une augmentation ≥ 7 % du poids corporel par rapport au début de l'étude, comparativement à 9,8 % (9/92) des patients recevant le placebo (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Variations touchant le poids, la glycémie et les paramètres lipidiques chez les

adolescents atteints de schizophrénie ou chez les enfants et les adolescents atteints de trouble bipolaire de type I).

Glycémie
Lors de deux essais contrôlés par placebo, l'un d'une durée de quatre semaines mené chez des enfants et des adolescents atteints de trouble bipolaire de type I et l'autre d'une durée de six semaines mené chez des adolescents atteints de schizophrénie, on n'a observé aucun cas d'augmentation de la glycémie à jeun jusqu'à des valeurs importantes sur le plan clinique entre le début et la fin de l'essai (passage de < 5,55 mmol/L à ≥ 6,99 mmol/L), peu importe le groupe de traitement. Dans ces études, la glycémie à jeun a été mesurée chez environ 50 patients par groupe de traitement. Par conséquent, on ne peut pas considérer ces données comme étant entièrement prédictives des effets de l'aripiprazole sur le métabolisme du glucose lors de son administration à des adolescents atteints de schizophrénie ainsi qu'à des enfants et à des adolescents atteints de trouble bipolaire de type I. Lors d'un essai de prolongation ouvert d'une durée de 26 semaines mené auprès d'adolescents atteints de schizophrénie ainsi que d'enfants et d'adolescents atteints de trouble bipolaire de type I traités par l'aripiprazole, la glycémie à jeun est passée de normale à élevée à la semaine 26 chez 1,9 % (3/155) des adolescents atteints de schizophrénie. Parmi les enfants et les adolescents atteints de trouble bipolaire de type I, aucun patient (0/42) n'a présenté une telle augmentation à la semaine 26.

Durant l'étude de prolongation ouverte non contrôlée d'une durée de 26 semaines, on a observé une augmentation moyenne de 0,12 mmol/L de la glycémie à jeun à la semaine 26 chez les adolescents atteints de schizophrénie (n = 166, valeur initiale moyenne, 4,87 mmol/L) et chez les enfants et les adolescents atteints de trouble bipolaire de type I (n = 44, valeur initiale moyenne, 4,75 mmol/L) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Variations touchant le poids, la glycémie et les paramètres lipidiques chez les adolescents atteints de schizophrénie et chez les enfants et les adolescents atteints de trouble bipolaire de type I).

Lipides
Le Tableau 14 montre la proportion d'enfants et d'adolescents présentant des variations des taux de cholestérol total, de triglycérides à jeun et de cholestérol HDL à jeun lors d'un essai contrôlé par placebo d'une durée de quatre semaines mené chez des enfants et des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) atteints de trouble bipolaire de type I, d'un essai contrôlé par placebo d'une durée de six semaines mené chez des adolescents atteints de schizophrénie et d'un essai de prolongation ouvert non contrôlé d'une durée de 26 semaines mené chez ces deux populations de patients. Dans les essais contrôlés par placebo d'une durée de quatre et de six semaines, les données sur les lipides ont été recueillies auprès d'environ 30 à 50 patients par groupe de traitement. Par conséquent, on ne peut pas considérer ces données comme étant entièrement prédictives des effets de l'aripiprazole sur le métabolisme lipidique lors de son administration à des adolescents atteints de schizophrénie ainsi qu'à des enfants et à des adolescents atteints de trouble bipolaire de type I.

Tableau 14 : Variations des paramètres lipidiques sanguins chez les enfants et les adolescents [a]

Adolescents atteints de schizophrénie				
Changement de catégorie (au moins un) par rapport au départ	**Type et durée de l'essai**	**Groupe de traitement**	**n/N**	**%**
Taux de cholestérol total Passage de normal à élevé (de < 4,40 mmol/L à ≥ 5,17 mmol/L)	Essai contrôlé par placebo d'une durée de six semaines	Aripiprazole à 10 mg	2/52	3,8
		Aripiprazole à 30 mg	1/52	1,9
		Placebo	0/55	0,0
	Essai ouvert d'une durée de 26 semaines	Aripiprazole	4/139	3
Taux de triglycérides à jeun Passage de normal à élevé (de < 1,70 mmol/L à ≥ 2,26 mmol/L)	Essai contrôlé par placebo d'une durée de six semaines	Aripiprazole à 10 mg	0/33	0,0
		Aripiprazole à 30 mg	0/27	0,0
		Placebo	0/28	0,0
	Essai ouvert d'une durée de 26 semaines	Aripiprazole	0/80	0,0
Taux de cholestérol HDL à jeun Passage de normal à faible (de > 1,03 mmol/L à ≤ 1,03 mmol/L)	Essai contrôlé par placebo d'une durée de six semaines	Aripiprazole à 10 mg	5/34	14,7
		Aripiprazole à 30 mg	2/28	7,1
		Placebo	9/27	33,3
	Essai ouvert d'une durée de 26 semaines	Aripiprazole	5/69	7,2
Enfants et adolescents atteints de trouble bipolaire de type I				
Changement de catégorie (au moins un) par rapport au départ	**Type et durée de l'essai**	**Groupe de traitement**	**n/N**	**%**
Taux de cholestérol total Passage de normal à élevé (de < 4,40 mmol/L à ≥ 5,17 mmol/L)	Essai contrôlé par placebo d'une durée de quatre semaines	Aripiprazole à 10 mg	0/43	0,0
		Aripiprazole à 30 mg	0/41	0,0
		Placebo	0/47	0,0
	Essai ouvert d'une durée de 26 semaines	Aripiprazole	0/36	0,0
Taux de triglycérides à jeun Passage de normal à élevé (de <1.70 mmol/L à ≥ 2.26 mmol/L)	4-week placebo-controlled trial	Aripiprazole à 10 mg	1/49	2,0
		Aripiprazole à 30 mg	2/50	4,0
		Placebo	3/43	7,0
	Essai ouvert d'une durée de 26 semaines	Aripiprazole	0/25	0,0
Taux de cholestérol HDL à jeun Passage de normal à élevé (de >1.03 mmol/L à ≤1.03 mmol/L)	Essai contrôlé par placebo d'une durée de quatre semaines	Aripiprazole à 10 mg	2/49	4,1
		Aripiprazole à 30 mg	3/54	5,6
		Placebo	3/40	7,5
	Essai ouvert d'une durée de 26 semaines	Aripiprazole	3/29	10,3

[a] Taux d'incidence : nombre de patients dont les valeurs initiales se situaient dans l'intervalle précisé et qui ont été soumis à une autre épreuve de laboratoire à la semaine 6 (adolescents atteints de schizophrénie) ou à la semaine 4 (enfants et adolescents atteints de trouble bipolaire de type I).

Durant l'essai de prolongation ouvert non contrôlé d'une durée de 26 semaines, on a observé une diminution moyenne du taux de cholestérol total (à jeun et postprandial) à la semaine 26 chez les adolescents atteints de schizophrénie (n = 176; valeur initiale moyenne : 3,81 mmol/L; diminution moyenne : -0,0013 mmol/L) et chez les enfants et les adolescents atteints de trouble bipolaire de type I (n = 56; valeur initiale moyenne : 4,21 mmol/L; diminution moyenne : - 0,0088 mmol/L). On a également observé une diminution moyenne du taux de triglycérides à jeun à la semaine 26 chez les adolescents atteints de schizophrénie (n = 97; valeur initiale moyenne : 1,19 mmol/L; diminution moyenne : -0,12 mmol/L) et chez les enfants et les adolescents atteints de trouble bipolaire de type I (n = 31; valeur initiale moyenne : 1,13 mmol/L; diminution moyenne : -0,04 mmol/L). On a noté une augmentation moyenne du taux de cholestérol HDL à jeun à la semaine 26 chez les adolescents atteints de schizophrénie (n = 97; valeur initiale moyenne : 1,23 mmol/L; augmentation moyenne : 0,015 mmol/L), de même qu'une diminution moyenne à la semaine 26 chez les enfants et les adolescents atteints de trouble bipolaire de type I (n = 31; valeur initiale moyenne : 1,44 mmol/L; diminution moyenne : -0,06 mmol/L) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Variations touchant le poids, la glycémie et les paramètres lipidiques chez les adolescents atteints de schizophrénie et chez les enfants et les adolescents atteints de trouble bipolaire de type I).

Modifications de l'ÉCG

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

Dans une étude à long terme (52 semaines) contrôlée par placebo sur l'administration concomitante d'aripiprazole avec du lithium ou du valproate chez des patients adultes atteints de manie bipolaire, on a signalé une variation de l'intervalle QTcF > 30 msec par rapport aux valeurs initiales chez une plus grande proportion de patients recevant l'aripiprazole que de patients prenant le placebo (Tableau 15). La proportion de patients présentant des intervalles QTc > 450 msec était comparable dans les deux groupes de traitement (Tableau 15).

Tableau 15 : Pourcentage de patients adultes atteints de manie bipolaire présentant une variation de l'intervalle QTc par rapport aux valeurs initiales

Étude de 52 semaines portant sur le traitement d'association avec le lithium ou le valproate		
	Aripiprazole	**Placebo**
Variation > 30 msec		
QTcF	13	7
QTcB	17	14
Variation > 60 msec		
QTcF	2	1
QTcB	3	2
> 450 msec		
QTcF	3	3
QTcB	10	8

Prolactine

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

Dans l'essai de phase aiguë à double insu contrôlé par placebo d'une durée de quatre semaines portant sur l'aripiprazole et mené auprès d'enfants et d'adolescents (âgés de 10 à 17 ans) présentant un épisode maniaque ou mixte aigu associé à un trouble bipolaire de type I, l'incidence de faibles taux de prolactine (< 86,96 pmol/L) chez les sujets de sexe masculin recevant l'aripiprazole à 10 mg/jour, l'aripiprazole à 30 mg/jour ou un placebo était de 40,0 %, 45,5 % et 4,3 %, respectivement. Chez les sujets de sexe féminin recevant l'aripiprazole à 10 mg/jour, l'aripiprazole à 30 mg/jour ou un placebo, l'incidence de faibles taux de prolactine (< 130,43 pmol/L) était de 9,5 %, 33,3 % et 0 %, respectivement.

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

La signification clinique de faibles taux de prolactine pendant l'adolescence est inconnue. Toutefois, des études menées chez les animaux et des rapports de cas semblent indiquer un

lien possible entre des taux de prolactine significativement faibles et l'absence de lactation, l'altération du cycle menstruel et le développement pubertaire.

Autres résultats observés lors d'essais cliniques

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

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

Le profil d'effets indésirables du comprimé d'aripiprazole dans une étude à long terme (52 semaines) contrôlée par placebo sur l'administration concomitante avec du lithium ou du valproate chez des patients adultes atteints de manie bipolaire correspondait généralement au profil observé dans les études à court terme portant sur la manie bipolaire. Dans les études à court terme portant sur la manie bipolaire, l'acathésie était l'effet indésirable ayant le plus souvent entraîné l'abandon du traitement par l'aripiprazole, alors que dans l'étude à long terme portant sur le traitement d'association, il s'agissait de la dépression. La dépression comme effet indésirable a mené à l'abandon du traitement chez 4 % des patients traités par l'aripiprazole et chez 2 % de ceux recevant le placebo.

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

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

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

Effets indésirables observés dans le cadre d'un essai de prolongation de 26 semaines mené auprès d'enfants et d'adolescents atteints de trouble bipolaire de type I

Chez les enfants et les adolescents (âgés de 10 à 17 ans) atteints de trouble bipolaire de type I, le profil d'innocuité évalué dans le cadre d'un essai de prolongation contrôlé par placebo d'une durée de 26 semaines, qui suivait un essai de quatre semaines portant sur le traitement aigu, s'est révélé comparable au profil d'innocuité évalué en phase aiguë, à l'exception du gain de poids. Durant l'étude de phase aiguë de quatre semaines, on a observé un gain de poids cliniquement significatif (augmentation ≥ 7 % par rapport au poids initial) chez 6 % des patients recevant l'aripiprazole et 3 % des patients recevant le placebo. Pendant la phase aiguë et la phase de prolongation, on a noté un gain de poids cliniquement significatif chez 33 % des patients recevant l'aripiprazole et 10 % des patients recevant le placebo (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Variations touchant le poids, la glycémie et les paramètres lipidiques chez les adolescents atteints de schizophrénie ou chez les enfants et les adolescents atteints de trouble bipolaire de type I)

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

Voici une liste de termes basés sur la terminologie MedDRA, qui décrivent les effets indésirables apparus en cours de traitement (tels qu'ils sont définis dans l'introduction de la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES) signalés par des patients ayant reçu l'aripiprazole par voie orale à différentes doses d'au moins 2 mg/jour au cours d'une phase quelconque de l'une des études comprises dans la base de données regroupant 13 543 patients adultes. Tous les effets considérés comme des effets indésirables possibles du médicament ont été inclus. En outre, les effets pertinents sur le plan médical et clinique, particulièrement ceux susceptibles d'être d'intérêt pour le prescripteur ou plausibles sur le plan pharmacologique, ont également été inclus. Les effets indésirables figurant déjà dans le tableau 2 à 6 ou dans d'autres parties de la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES ont été exclus. Bien que les effets signalés soient survenus au cours du traitement par l'aripiprazole, ce médicament n'en est pas nécessairement la cause.

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

Adultes - Administration orale

Troubles des systèmes sanguins et lymphatique

Peu fréquents : leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie

Troubles cardiaques

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

Troubles endocriniens:

Peu fréquents : diabète de type 2 (ce qui comprend élévation du taux sanguin d'insuline, diminution de la tolérance aux glucides, diabète de type 2 non insulinodépendant, diminution de la tolérance au glucose, glycosurie, glucose dans l'urine, présence de glucose dans l'urine), hyperglycémie, hypoglycémie, polydipsie;
Rares : acidocétose diabétique, coma hyperosmolaire hyperglycémique

Troubles oculaires

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

Troubles gastro-intestinaux

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

Troubles généraux et réactions au point d'administration

Fréquents : asthénie, œdème périphérique, irritabilité, douleur thoracique;
Peu fréquents : sentiment de nervosité, œdème du visage, soif, œdème de Quincke;
Rares : hypothermie

Troubles hépatobiliaires

Rares : hépatite, ictère

Troubles du système immunitaire

Peu fréquents : hypersensibilité

Blessure, empoisonnement et complications liées à une intervention

Fréquents : chute;
Peu fréquents : automutilation;
Rares : coup de chaleur

Évaluations

Fréquents : perte de poids;
Peu fréquents : élévation du taux d'enzymes hépatiques (élévation du taux d'ALT, élévation du taux d'AST), élévation de la glycémie, élévation du taux sanguin de prolactine, élévation du taux sanguin d'urée, allongement de l'espace QT à

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Peu fréquents : hyperlipidémie, anorexie, hypokaliémie, hyponatrémie;

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif
Peu fréquents : raideur musculaire, faiblesse musculaire, crispation musculaire, diminution de la mobilité;
Rares : rhabdomyolyse

Troubles du système nerveux
Fréquents : anomalies de la coordination;
Peu fréquents : troubles de l'élocution, dyskinésie, parkinsonisme, troubles de la mémoire, rigidité pallidale, accident vasculaire cérébral, convulsions, hypokinésie, dyskinésie tardive, hypotonie, myoclonie, hypertonie, akinésie, bradykinésie;
Rares : crise de grand mal, choréo-athétose, syndrome malin des neuroleptiques

Troubles psychiatriques
Fréquents : idées suicidaires;
Peu fréquents : agressivité, diminution de la libido, tentative de suicide, hostilité, augmentation de la libido, colère, anorgasmie, délire, automutilation intentionnelle, décès par suicide, tics, idées de meurtre;
Rares : catatonie, somnambulisme

Troubles rénaux et urinaires
Peu fréquents : incontinence urinaire, rétention urinaire, polyurie, nycturie

Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires
Peu fréquents : menstruations irrégulières, dysfonction érectile, aménorrhée, douleurs mammaires;
Rares : gynécomastie, priapisme

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux
Fréquents : congestion nasale, dyspnée, pneumonie par aspiration

Affections des tissus cutanés et sous-cutanés
Fréquents : rash (ce qui comprend rash érythémateux, exfoliatif, généralisé, maculaire, maculopapulaire et papulaire, dermatite acnéiforme, allergique, de contact, exfoliative et séborrhéique, neurodermatite et éruption médicamenteuse), hyperhidrose;

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

Troubles vasculaires

Fréquents : hypertension;
Peu fréquents : hypotension, syncope

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

La plupart des effets indésirables relevés dans la base de données regroupées de 281 adolescents âgés de 13 à 17 ans ont également été observés dans la population adulte (voir tableaux 3et 4; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques, Autres effets indésirables observés pendant l'évaluation précédant la commercialisation de l'aripiprazole à prise orale – Adultes, Administration orale). Les effets indésirables additionnels observés dans la population des adolescents sont énumérés ci-dessous.

Troubles généraux et réactions au point d'administration

Peu fréquents : sensations anormales

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquents : hypertriglycéridémie

Troubles du système nerveux

Peu fréquents : somniloquie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquents : rhinorrhée

Affections des tissus cutanés et sous-cutanés

Peu fréquent : hirsutisme

Enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans) atteints de trouble bipolaire de type I- Administration orale

Les effets indésirables le plus couramment signalés dans la base de données regroupées de 233 enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans atteints de trouble bipolaire de type I ont également été observés au sein de la population adulte. Les effets indésirables additionnels observés dans la population des enfants et des adolescents sont énumérés ci-dessous.

Troubles gastro-intestinaux

Peu fréquents : sécheresse de la langue, spasmes de la langue

Infections et infestations

Fréquents : infection des voies respiratoires supérieures

Évaluations

Fréquents : élévation du taux sanguin d'insuline

Troubles du système nerveux
Peu fréquents : salivation

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux
Fréquents : rhinorrhée

La plupart des effets indésirables observés dans les données regroupées des essais à court terme portant sur le traitement associant l'aripiprazole à des antidépresseurs dans le traitement du trouble dépressif majeur, ont également été signalés lors des essais sur l'aripiprazole menés auprès de patients atteints de schizophrénie et de troubles bipolaires. Des effets indésirables additionnels observés dans la population de patients adultes atteints du TDM, dont l'incidence était supérieure dans le groupe recevant le traitement d'association avec l'aripiprazole à celle du groupe recevant le traitement d'association avec le placebo, sont énumérés ci-dessous.

Troubles psychiatriques
Fréquents : bruxisme

Troubles gastro-intestinaux:
Peu fréquent : distension abdominale

Affections des tissus cutanés et sous-cutanés
Peu fréquents : tendance accrue aux ecchymoses

Troubles de l'oreille et du labyrinthe
Peu fréquents : vertige

8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques

Voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques, Autres effets indésirables observés pendant l'évaluation précédant la commercialisation de l'aripiprazole à prise orale.

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

Lors d'études contrôlées par placebo d'une durée de trois à six semaines menées auprès de patients adultes atteints de schizophrénie ou de manie bipolaire, d'un essai clinique contrôlé par placebo d'une durée de six semaines mené auprès d'adolescents atteints de schizophrénie ainsi que lors d'un essai contrôlé par placebo d'une durée de quatre semaines mené auprès d'enfants et d'adolescents (âgés de 10 à 17 ans) présentant un trouble bipolaire de type I, la

comparaison des groupes n'a révélé aucune différence entre l'aripiprazole et le placebo quant aux proportions de sujets présentant des changements d'importance clinique sur le plan de la plupart des paramètres des analyses courantes de la chimie sérique, hématologiques ou urinaires (dont les variations des mesures de la glycémie à jeun, des triglycérides, du cholestérol HDL, du cholestérol LDL et du cholestérol total), à l'exception du taux de prolactine. Des taux faibles de prolactine ont été signalés plus fréquemment chez les adolescents traités par le comprimé d'aripiprazole que chez ceux prenant un placebo (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques - Prolactine).

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

Lors des essais d'une durée de six semaines portant sur le traitement associant l'aripiprazole à des antidépresseurs dans le traitement du trouble dépressif majeur, aucune différence cliniquement significative entre les patients traités par l'association comprenant l'aripiprazole et ceux traités par l'association comprenant le placebo n'a été observée quant à la variation médiane, par rapport au départ, de la glycémie à jeun, du cholestérol HDL, du cholestérol LDL ou du cholestérol total. La variation médiane en %, par rapport au départ, des triglycérides à jeun a été de 6 % dans le groupe recevant le traitement d'association comprenant l'aripiprazole et de 0 % dans celui recevant le traitement d'association comprenant le placebo. Dans les données des essais regroupées, l'incidence des résultats en cours de traitement potentiellement significatifs sur le plan clinique, durant la phase de randomisation de six semaines était comparable entre les groupes de traitement, à l'exception des triglycérides analysés sans être à jeun (20 % dans le groupe d'association comprenant l'aripiprazole et 13 % dans le groupe d'association comprenant le placebo). Le taux de variation médiane de la prolactine, par rapport au départ, a indiqué une diminution de -12,5 % chez les patients recevant l'association comprenant l'aripiprazole et de 0 % chez ceux recevant l'association comprenant le placebo. Les incidences d'élévations anormales du taux de prolactine (> LSN) observées en cours de traitement, et potentiellement significatives du point de vue clinique, s'établissaient à 6,6 % sous l'association comprenant l'aripiprazole et à 5,3 % sous l'association comprenant le placebo.

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

bipolaire de type I (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques - Prolactine).

Dans un essai ouvert à plus long terme (jusqu'à un an) portant sur le traitement associant l'aripiprazole à des antidépresseurs dans le traitement du trouble dépressif majeur, les résultats de laboratoire anormaux, potentiellement importants sur le plan clinique, qui ont été le plus fréquemment signalés (> 10 % des patients) ont été les suivants : taux de prolactine élevé (14 %), glycémie à jeun (14 %), cholestérol total à jeun (35 %), cholestérol LDL à jeun (24 %), triglycérides à jeun (64 %) et hémoglobine A1c (8 %). On a réalisé une analyse de décalages (« shift analysis ») de ces paramètres de laboratoire. Les paramètres qui sont passés de normaux à élevés s'établissaient comme suit : 114/1 106 (10,3 %) pour le taux de prolactine, 44/906 (4,9 %) pour la glycémie à jeun, 135/697 (19,4 %) pour le cholestérol total à jeun, 103/784 (13,1 %) pour le cholestérol LDL à jeun, 142/741 (19,2 %) pour les triglycérides à jeun et 85/1 079 (7,9 %) pour l'hémoglobine A1c.

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

8.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les effets indésirables présentés dans le tableau 16 ont été signalés au cours de l'utilisation de l'aripiprazole après sa commercialisation. Étant donné que ces effets sont signalés sur une base volontaire et qu'on ignore la taille de la population, il n'est pas toujours possible d'évaluer précisément leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet entre les effets et la prise du médicament.

Tableau 16 : Effets indésirables liés au médicament signalés après la commercialisation

Évaluations :	*Rare :* Fluctuation de la glycémie
Affections des tissus cutanés et sous-cutanés :	*Rare :* Réaction allergique (p. ex., réaction anaphylactique, œdème de Quincke, spasme laryngé, spasme oropharyngé), éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux (DRESS)
Troubles psychiatriques :	*Fréquence inconnue :* Jeu pathologique, hypersexualité, troubles du contrôle des impulsions
Troubles hépatobiliaires :	*Fréquence inconnue :* Insuffisance hépatique
Troubles oculaires :	*Fréquence inconnue :* crise oculo-giratoire
Troubles du système nerveux	*Très rare : Syndrome des jambes sans repos*

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

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

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

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

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Encadré « Interactions médicamenteuses graves »

Ne s'applique pas

9.2 Aperçu

Ne s'applique pas

9.3 Interactions médicament-médicament

Effets potentiels d'autres médicaments sur NB-Aripiprazole

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

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

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

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

Kétoconazole et autres inhibiteurs du CYP3A4
L'administration de kétoconazole (200 mg/jour pendant 14 jours) en concomitance avec l'aripiprazole (dose unique de 15 mg) a provoqué une augmentation de 63 % et 77 % de l'ASC de l'aripiprazole et de son métabolite actif, respectivement. Les effets d'une dose plus élevée de kétoconazole (400 mg/jour) n'ont pas été étudiés. La dose normale d'aripiprazole doit être

réduite de moitié lorsque le kétoconazole est administré en concomitance. D'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (comme l'itraconazole) pourraient avoir des effets similaires et commandent une réduction similaire de la dose; aucune étude n'a été menée sur les inhibiteurs moins puissants (érythromycine, jus de pamplemousse). La dose d'aripiprazole doit être augmentée lorsque l'inhibiteur du CYP3A4 n'est plus administré en concomitance.

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

L'administration concomitante d'autres inhibiteurs puissants du CYP2D6, comme la fluoxétine ou la paroxétine, pourrait avoir des effets similaires, ce qui signifie que les mêmes réductions de dose s'appliquent. La dose d'aripiprazole doit être augmentée lorsque l'inhibiteur du CYP2D6 n'est plus administré en concomitance. Lors du traitement associant l'aripiprazole à des antidépresseurs chez des patients atteints du trouble dépressif majeur, la dose maximale administrée en concomitance avec les inhibiteurs du CYP2D6, la paroxétine et la fluoxétine, a été de 15 mg/jour.

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

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

Du fait de son activité antagoniste sur les récepteurs α1-adrénergiques, l'aripiprazole peut augmenter l'effet de certains antihypertenseurs.

Médicaments n'ayant aucune interaction d'importance clinique avec NB-Aripiprazole

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

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

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

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

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

Lamotrigine
Des doses quotidiennes orales de 10 à 30 mg d'aripiprazole administrées en concomitance pendant 14 jours à des patients atteints de trouble bipolaire de type I n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique à l'état stable d'une dose uniquotidienne de 100 à 400 mg de lamotrigine, un substrat de l'UDP-glucuronosyltransférase 1A4. Aucun ajustement posologique de la lamotrigine n'est nécessaire lors de l'administration concomitante d'aripiprazole et de

lamotrigine. Les recommandations posologiques relatives à la lamotrigine doivent être suivies à la lettre si du valproate est administré en concomitance.

Venlafaxine
Une dose quotidienne orale de 10 à 20 mg d'aripiprazole administrée en concomitance pendant 14 jours à des sujets en santé n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique à l'état stable de la venlafaxine et de l'O-desméthylvenlafaxine suivant une dose uniquotidienne de 75 mg de venlafaxine à libération prolongée, un substrat du CYP2D6. Aucun ajustement posologique de la venlafaxine n'est nécessaire lors de l'administration concomitante d'aripiprazole.

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

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

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

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

Lorazépam

L'administration concomitante de lorazépam par voie orale (2 mg) et d'aripiprazole par voie orale (15 mg) à des sujets en santé (n = 24 hommes, âgés entre 18 et 43 ans) n'a entraîné aucune modification d'importance clinique de la pharmacocinétique de l'un ou l'autre des médicaments.

Aucun ajustement posologique de l'un ou l'autre de ces médicaments n'est nécessaire lorsqu'ils sont administrés en concomitance. Toutefois, on a observé une sédation plus marquée lorsque les deux médicaments ont été administrés en concomitance comparativement à l'aripiprazole en monothérapie, et l'incidence d'hypotension orthostatique était plus élevée chez les sujets recevant l'association comparativement au lorazépam en monothérapie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

9.4 Interactions médicament-aliment

NB-Aripiprazole peut être administré avec ou sans aliments (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

9.5 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.6 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

9.7 Interactions médicament-style de vie

Alcool/produits agissant sur le SNC
Étant donné que l'aripiprazole agit principalement sur le SNC, comme c'est le cas pour la plupart des médicaments psychoactifs, il faut éviter l'association d'aripiprazole et d'alcool ou

de tout autre produit agissant sur le SNC et dont les effets indésirables, comme la sédation, se superposent.

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

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Comme c'est le cas des autres médicaments efficaces dans le traitement de la schizophrénie, des troubles bipolaires et du trouble dépressif majeur (en association avec des antidépresseurs), le mode d'action de l'aripiprazole est inconnu. Toutefois, on a avancé que l'efficacité de l'aripiprazole pourrait s'expliquer par son activité agoniste partielle sur les récepteurs D_2 et 5-HT_{1A} combinée à son activité antagoniste sur les récepteurs 5-HT_{2A}; Cependant, la pertinence clinique de ces interactions n'a pas été établie. L'activité du médicament sur des récepteurs autres que les récepteurs D_2, 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A} pourrait expliquer certains des autres effets cliniques de l'aripiprazole (p. ex. l'hypotension orthostatique associée à l'aripiprazole pourrait être attribuable à son activité antagoniste sur les récepteurs α1-adrénergiques). On ne connaît pas la pertinence clinique des interactions entre ces récepteurs et l'aripiprazole.

10.2 Pharmacodynamie

L'aripiprazole montre une grande affinité pour les récepteurs dopaminergiques D_2 et D_3 et sérotoninergiques 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A} (valeurs Ki de 0,34, 0,8, 1,7 et 3,4 nM, respectivement), une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D_4, sérotoninergiques 5-HT_{2C} et 5-HT_7, α1-adrénergiques et histaminiques H1 (valeurs Ki de 44, 15, 39, 57 et 61 nM, respectivement) et une affinité modérée pour le site de recaptage de la sérotonine (valeur Ki de 98 nM). L'aripiprazole n'a pas d'affinité marquée pour les récepteurs cholinergiques muscariniques (CI 50 > 1000 nM). L'aripiprazole agit comme un agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D_2 et sérotoninergiques 5-HT_{1A} et comme un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A}. On ne connaît pas la pertinence clinique des interactions entre ces récepteurs et l'aripiprazole.

10.3 Pharmacocinétique

Pharmacocinétique préclinique
Chez le rat, les concentrations d'aripiprazole inchangé étaient jusqu'à 5 fois plus élevées dans le cerveau que dans le plasma. Après l'administration d'aripiprazole marqué au carbone 14 ([^{14}C]-aripiprazole) à des rates gestantes, la radioactivité détectée chez les fœtus était faible

et seule une quantité infinitésimale a été mesurée dans le liquide amniotique. Après l'administration de [^{14}C]-aripiprazole à des rates allaitantes, les rapports entre les concentrations lactées et les concentrations sanguines étaient supérieurs à 1 pendant une période allant jusqu'à 24 heures. Chez la souris, le rat, le lapin, le chien, le singe et l'humain, l'aripiprazole se lie massivement (de 99,4 à 99,8 %) aux protéines sériques *in vitro*.

Pharmacocinétique clinique

On présume que l'activité de NB-Aripiprazole est essentiellement attribuable à sa molécule mère, l'aripiprazole, et dans une moindre mesure, à son principal métabolite, le déhydro-aripiprazole, qui montre des affinités pour les récepteurs D_2 (tout comme la molécule mère) et représente 40 % de la concentration plasmatique de la molécule mère. La demi-vie d'élimination moyenne est d'environ 75 heures et 94 heures pour l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole, respectivement. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 14 jours pour les deux fragments actifs. L'accumulation d'aripiprazole peut être établie en fonction de la pharmacocinétique d'une dose unique. À l'état d'équilibre, la pharmacocinétique de l'aripiprazole est proportionnelle à la dose. L'aripiprazole est éliminé principalement par métabolisme hépatique sous l'effet des isoenzymes CYP2D6 et CYP3A4 du cytochrome P450.

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

Distribution : Le volume de distribution à l'état d'équilibre de l'aripiprazole suivant l'administration intraveineuse est élevé (404 L ou 4,9 L/kg), ce qui indique une distribution extravasculaire importante. Aux concentrations thérapeutiques, l'aripiprazole et son principal métabolite se lient à plus de 99 % aux protéines sériques, principalement l'albumine. Après avoir administré pendant 14 jours une dose quotidienne de 0,5 et 30 mg d'aripiprazole à des volontaires en santé, on a observé une occupation des récepteurs D_2 proportionnelle à la dose. On ne connaît pas la pertinence clinique de l'occupation de ces récepteurs par l'aripiprazole.

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

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

Élimination : Après une seule dose de [^{14}C]-aripiprazole, environ 25 % de la radioactivité administrée est récupérée dans les urines et environ 55 % dans les selles. Moins de 1 % de l'aripiprazole inchangé a été éliminé dans l'urine et environ 18 % de la dose orale a été récupérée dans les selles sous sa forme initiale.

Populations particulières et états pathologiques

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

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

Race: Bien qu'aucune étude pharmacocinétique n'ait été réalisée spécifiquement pour étudier les effets de la race sur l'élimination de l'aripiprazole, l'évaluation pharmacocinétique de l'aripiprazole réalisée dans la population n'a révélé aucune différence d'importance clinique

liée à la race. Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de la race.

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

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

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ne s'applique pas

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

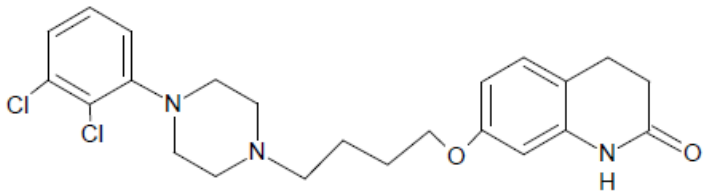
Nom propre : aripiprazole USP

Nom chimique : 7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl] butoxy]-3,4-dihydrocarbostyril

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

448.38 g/mol

Formule de structure :



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

14 ESSAIS CLINIQUES

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

Schizophrénie

Adultes

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

études) mais aucune n'a été conçue pour permettre la comparaison du comprimé d'aripiprazole avec les comparateurs actifs.

Adolescents (âgés de 13 à 17 ans)
L'efficacité du comprimé d'aripiprazole dans le traitement de la schizophrénie a été évaluée dans le cadre d'un essai contrôlé par placebo d'une durée de six semaines auquel participaient des patients en consultation externe âgés de 13 à 17 ans qui répondaient aux critères du DSM-IV pour la schizophrénie et qui avaient obtenu un score ≥ 70 à l'échelle PANSS au début de l'étude. La majorité (75 %) des patients qui participaient à cet essai étaient âgés de 15 à 17 ans. Soixante-quatorze pour cent des patients avaient déjà reçu des antipsychotiques en traitement d'épisodes antérieurs. Lors de cet essai comparant deux doses fixes du comprimé d'aripiprazole (10 mg/jour, n = 100 ou 30 mg/jour, n = 102) à un placebo (n = 100), la dose initiale de 2 mg/jour du comprimé d'aripiprazole a été augmentée à la dose cible en 5 jours dans le groupe devant prendre 10 mg/jour et en 11 jours dans le groupe devant prendre 30 mg/jour.

Trouble bipolaire
Adultes
Traitement aigu des épisodes maniaques ou mixtes associés
Monothérapie
L'efficacité du comprimé d'aripiprazole dans le traitement des épisodes maniaques aigus a été établie au cours de quatre études de trois semaines contrôlées par placebo menées auprès de patients hospitalisés qui répondaient aux critères du DSM-IV pour le trouble bipolaire de type I accompagnés d'épisodes maniaques ou mixtes. Ces études étaient menées chez des patients dont les troubles étaient accompagnés ou non de caractéristiques psychotiques et deux des études comprenaient également des patients dont la maladie était caractérisée ou non par des cycles rapides (cycles rapides dans environ 20 % des cas dans les deux études). Deux de ces études comportaient un groupe témoin actif recevant de l'halopéridol ou du lithium, visant à assurer la sensibilité de l'analyse. Dans les études comprenant des groupes témoins actifs, les patients étaient autorisés à poursuivre leur traitement par l'aripiprazole ou par le médicament témoin actif pendant une période allant jusqu'à 12 semaines.

Traitement d'association avec le lithium ou le valproate
L'efficacité du comprimé d'aripiprazole administré en association avec le lithium ou le valproate dans le traitement des épisodes maniaques ou mixtes a été établie dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo d'une durée de six semaines (n = 384) comportant une phase préparatoire de deux semaines au cours de laquelle un psychorégulateur a été administré en monothérapie à des patients qui répondaient aux critères du DSM-IV pour le trouble bipolaire de type I. La population étudiée comprenait des patients ayant des épisodes maniaques ou mixtes, avec ou sans caractéristiques de psychose.

Traitement d'entretien
Traitement d'association avec le lithium ou le valproate
Une étude de plus longue durée a été menée chez des patients répondant aux critères du DSM-IV pour le trouble bipolaire de type I et ayant connu récemment un épisode maniaque ou mixte. Les patients ont d'abord reçu sans insu du lithium (entre 0,6 mEq/L et 1,0 mEq/L) ou du valproate (entre 50 µg/mL et 125 µg/mL) aux taux sériques thérapeutiques et ont poursuivi le traitement à des doses stables pendant deux semaines. À la fin de la période de deux semaines, les patients qui présentaient une non-réponse partielle (score total ≥ 16 à l'échelle Y-MRS et amélioration ≤ 35 % du score total à l'échelle Y-MRS) au traitement par le lithium ou le valproate aux taux sériques thérapeutiques ont reçu de l'aripiprazole en association avec le lithium ou le valproate administré sans insu. Durant la période de stabilisation, la dose initiale d'aripiprazole était de 15 mg/jour et pouvait être augmentée à 30 mg/jour ou diminuée à 10 mg/jour à compter du jour 4. Les doses de lithium et de valproate pouvaient seulement être ajustées pour maintenir les taux sériques thérapeutiques ou pour gérer des problèmes de tolérabilité (à l'intérieur des limites des taux sériques thérapeutiques). L'état des patients recevant l'association aripiprazole et lithium ou valproate à simple insu devait demeurer stable (scores totaux ≤ 12 aux échelles Y-MRS et MADRS) pendant 12 semaines consécutives pour qu'ils soient admissibles à la répartition aléatoire de la phase à double insu contrôlée par placebo.

Enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans)
Traitement aigu des épisodes maniaques ou mixtes
Monothérapie
L'efficacité du comprimé d'aripiprazole dans le traitement aigu des épisodes maniaques ou mixtes associés aux troubles bipolaires de type I a été évaluée dans le cadre d'un essai contrôlé par placebo d'une durée de quatre semaines (n = 296) mené chez des patients en consultation externe âgés de 10 à 17 ans qui répondaient aux critères du DSM-IV pour les épisodes maniaques ou mixtes associés aux troubles bipolaires de type I et qui avaient un score ≥ 20 à l'échelle Y-MRS au début de l'étude. La majorité des patients (63 %) étaient âgés de 13 ans ou plus. Cet essai à double insu et contrôlé par placebo visait à comparer deux doses fixes du comprimé d'aripiprazole (10 mg/jour ou 30 mg/jour) à un placebo. Le traitement par le comprimé d'aripiprazole a été instauré à raison de 2 mg/jour. La dose a été augmentée à 5 mg/jour après deux jours, puis augmentée de nouveau jusqu'à la dose cible, qui a été atteinte en cinq jours chez les patients du groupe recevant 10 mg/jour et en 13 jours chez ceux du groupe recevant 30 mg/jour.

Traitement d'association pour le trouble dépressif majeur (TDM)
Adultes
L'efficacité du comprimé d'aripiprazole en association avec des antidépresseurs dans le traitement du trouble dépressif majeur (TDM) a été démontrée dans trois essais à court terme (six semaines) contrôlés par placebo, menés chez des patients adultes qui répondaient aux critères du DSM-IV pour le TDM et dont la réponse à un traitement antidépresseur antérieur était inadéquate (1 à 3 cycles) durant un épisode en cours, et qui ont également obtenu une

réponse inadéquate à un traitement antidépresseur prospectif de 8 semaines (paroxétine à libération contrôlée, venlafaxine à libération prolongée, fluoxétine, escitalopram ou sertraline). La réponse inadéquate lors du traitement prospectif se caractérisait par un taux d'amélioration inférieur à 50 % du score sur l'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton en 17 points (HAMD-17), un score minimal de 14 sur l'échelle HAMD-17 et un score d'amélioration minime sur l'échelle d'amélioration de l'impression clinique globale (CGI). Une réponse inadéquate à un traitement antérieur se caractérisait par une amélioration inférieure à 50 % perçue par le patient, après un traitement antidépresseur d'au moins six semaines comportant la dose efficace la plus faible ou une dose plus élevée que cette dernière.

Le principal outil utilisé pour évaluer les symptômes de dépression était l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Asberg (MADRS), une échelle comptant 10 éléments évalués par le clinicien et utilisée pour déterminer la gravité des symptômes de dépression (tristesse apparente, tristesse signalée, tension intérieure, diminution du sommeil, diminution de l'appétit, troubles de la concentration, langueur, incapacité d'avoir des sensations, pensées pessimistes et idées suicidaires).

Le principal outil secondaire était l'échelle d'incapacité de Sheehan (SDS), une échelle comportant 3 éléments servant à l'autoévaluation de trois domaines de fonctionnement : le travail/l'école, la vie sociale et la vie familiale en attribuant un score allant de 0 (pas du tout) à 10 (extrême).

Le score total moyen sur l'échelle MADRS au départ se situait entre 25 et 27. Le score total sur l'échelle SDS au départ se situait entre 5,1 et 5,9.

14.2 Résultats de l'étude

Schizophrénie

Adultes

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Adolescents (âgés de 13 à 17 ans)
Les deux doses de comprimés d'aripiprazole ont été supérieures au placebo pour ce qui est du score total à l'échelle PANSS, le principal critère d'évaluation de l'étude. La dose de 30 mg/jour ne s'est pas avérée plus efficace que celle de 10 mg/jour. On n'a pas encore systématiquement évalué le maintien de l'efficacité chez les adolescents.

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

Trouble bipolaire
Adultes
Traitement aigu des épisodes maniaques ou mixtes associés
Monothérapie
Le principal outil utilisé pour évaluer les symptômes de la manie dans les quatre études était l'échelle Y-MRS (Young Mania Rating Scale), une échelle comportant 11 éléments évalués par le clinicien et généralement utilisée pour déterminer la gravité des symptômes de manie (irritabilité, comportement perturbateur/agressif, sommeil, humeur euphorique, parole, augmentation de l'activité, intérêt sexuel, troubles du langage ou de la pensée, contenu représentatif, apparence et intuition) selon un score allant de 0 (aucune caractéristique maniaque) à 60 (score maximum). Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la variation moyenne du score total à l'échelle Y-MRS à la semaine 3 (report de la dernière observation – RDO) par rapport au début de l'étude. Le score de la gravité de la maladie (manie), mesuré selon l'échelle d'impression clinique globale des troubles bipolaires (CGI-BP), était un critère d'évaluation secondaire clé.

Dans les quatre études, les patients ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir le placebo (n = 132, n = 135, n = 165, n = 152) ou l'aripiprazole (n = 130, n = 137, n = 155, n = 167). Dans les études comprenant un groupe témoin actif, les patients ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir l'halopéridol (n = 160) dans une étude ou le lithium (n = 165) dans l'autre.

Les quatre études visaient à évaluer des doses flexibles de comprimés d'aripiprazole à 15 ou 30 mg/jour administrées une fois par jour (à une dose de départ de 15 mg/jour dans deux études et de 30 mg/jour dans les deux autres). Dans les quatre études, la majorité des patients prenaient la dose de 30 mg/jour.

Dans les quatre études, le comprimé d'aripiprazole a été plus efficace que le placebo pour soulager les symptômes de manie, selon la variation moyenne du score total à l'échelle Y-MRS (critère d'évaluation principal) mesurée du début de l'étude à la semaine 3 et selon le score de la gravité de la maladie (manie) mesurée à l'échelle CGI-BP (critère d'évaluation secondaire clé).

Traitement d'association avec le lithium ou le valproate
Les patients ont d'abord reçu, sans insu, un traitement par le lithium ou le valproate et ont poursuivi le traitement à des doses stables, aux taux sériques thérapeutiques (soit entre 0,6 mEq/L et 1,0 mEq/L pour le lithium et entre 50 µg/mL et 125 µg/mL pour le valproate), pendant deux semaines. À la fin de la période de deux semaines, les patients qui présentaient une non-réponse partielle (score ≥ 16 à l'échelle Y-MRS) au traitement par le lithium ou le valproate ont été répartis au hasard pour recevoir de l'aripiprazole (n = 253) ou un placebo en association avec le lithium ou le valproate administré sans insu. Au cours de la phase contrôlée par placebo de six semaines, le comprimé d'aripiprazole (15 ou 30 mg/jour, dose de départ de 15 mg/jour) a produit des résultats supérieurs au placebo sur le plan de la réduction du score total à l'échelle Y-MRS (critère d'évaluation principal) et du score de la gravité de la maladie (manie) à l'échelle CGI-BP (critère d'évaluation secondaire) lorsque l'un ou l'autre était administré en association avec le lithium ou le valproate aux taux sériques thérapeutiques.

Traitement d'entretien
Traitement d'association avec le lithium ou le valproate
Au total, 337 patients répondant au critère de maintien de la stabilité ont été répartis au hasard pour recevoir, à double insu, le comprimé d'aripiprazole (à la même dose qu'à la fin de la période de stabilisation) ou un placebo en association avec du lithium ou du valproate. Les patients ont été suivis pour déceler les récidives d'épisodes maniaques, mixtes ou dépressifs pendant une période allant jusqu'à 52 semaines. Le principal critère d'évaluation était le temps écoulé entre la répartition aléatoire et le retour de tout événement thymique (défini comme une hospitalisation en raison d'un épisode maniaque, mixte ou dépressif), l'abandon de l'étude en raison d'un manque d'efficacité accompagné d'un score > 16 à l'échelle Y-MRS et/ou à l'échelle MADRS ou un effet indésirable grave indiquant une aggravation de la maladie accompagné d'un score > 16 à l'échelle Y-MRS et/ou à l'échelle MADRS. Le comprimé

d'aripiprazole s'est révélé supérieur au placebo pour ce qui est du principal critère d'évaluation.

Enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans)
Traitement aigu des épisodes maniaques ou mixtes
Monothérapie
Les deux doses de comprimés d'aripiprazole se sont révélées supérieures au placebo pour ce qui est de la variation du score total à l'échelle Y-MRS (le principal critère d'évaluation de l'étude) entre le début de l'étude et la semaine 4. On n'a pas encore systématiquement évalué le maintien de l'efficacité chez les adolescents.

Le comprimé d'aripiprazole n'est pas indiqué pour le traitement des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I chez les patients âgés de moins de 13 ans en raison de l'insuffisance des données concernant son innocuité et son efficacité chez cette population de patients (voir INDICATIONS, Enfants, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants et EFFETS INDÉSIRABLES).

Traitement d'association pour le trouble dépressif majeur (TDM)
Adultes
Dans ces trois essais (n = 381, n = 362 et n = 349), le comprimé d'aripiprazole s'est révélé supérieur au placebo pour diminuer les scores totaux moyens sur l'échelle MADRS. Le comprimé d'aripiprazole s'est également démontré supérieur au placebo, pour ce qui est de la diminution du score moyen sur l'échelle SDS.

Lors de ces essais, les patients ont reçu le comprimé d'aripiprazole en association avec des antidépresseurs à raison d'une dose initiale de 5 mg/jour. Selon la tolérabilité et l'efficacité, les doses pouvaient augmenter par paliers de 5 mg, à une semaine d'intervalle. Les doses autorisées étaient les suivantes : 2 mg/jour, 5 mg/jour, 10 mg/jour, 15 mg/jour, et dans le cas des patients qui ne prenaient pas les inhibiteurs puissants du CYP2D6 soit la fluoxétine et la paroxétine, 20 mg/jour. Tous les patients ayant toléré la dose initiale ont vu leur dose augmenter à au moins 10 mg/jour. La dose finale moyenne à la fin de ces trois essais était de 10,7 mg/jour, 11,4 mg/jour et 10,7 mg/jour.

Une analyse de sous-groupes de population n'a révélé aucune différence en matière de réponse en fonction de l'âge, du choix d'antidépresseurs prospectifs ou de la race. Quant au sexe, une diminution moyenne plus petite du score total sur l'échelle MADRS a été observée chez les hommes par rapport aux femmes. La signification statistique de l'effet du traitement selon le sexe dans l'analyse des données combinées est principalement attribuable aux résultats d'une des trois études. Des résultats compatibles entre les hommes et les femmes ont été signalés dans deux des trois études. On ignore la pertinence clinique de l'effet apparent du traitement selon le sexe.

Les essais cliniques visant à évaluer le comprimé d'aripiprazole dans le traitement du TDM ne comprenaient pas de groupes de traitement par aripiprazole en monothérapie. Par conséquent, on ignore si l'efficacité du traitement d'association est attribuable seulement au comprimé d'aripiprazole ou à son association avec un antidépresseur.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de bioéquivalence comparative, à double insu, randomisée, à dose unique, croisée, sur les comprimés NB-Aripiprazole (aripiprazole, NB Pharma Inc.) 5 mg et d'ABILIFY® (aripiprazole, Bristol-Myers Squibb Canada Inc.) 5 mg a été menée auprès de quarante et un (41) volontaires mâles asiatiques en bonne santé à jeûne. Un résumé des données de biodisponibilité est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau récapitulatif des données comparatives sur la biodisponibilité (5 mg)

aripiprazole (1 x 5 mg) **À partir de données mesurées non corrigées quant à la puissance** Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	**Test***	**Référence+**	**Rapport des moyennes géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90%**
ASC_{0-72} (ng·h/mL)	859,97 878,63 (21.7)	824,75 849,21 (24,3)	104,2	99,9 – 108,8
C_{max} (ng/mL)	21,07 21,69 (24,3)	20,52 21,24 (25,6)	102,5	96,6 – 108,8
T_{max} § (h)	4.50 (1,000 – 10,000)	4.00 (2,000 – 20,000)		

* NB-Aripiprazole (aripiprazole), comprimés de 5 mg, fabriqués par NB Pharma Inc.

\+ PrAbilify® (aripiprazole), comprimés de 5 mg, distribués par Bristol-Myers Squibb Canada.

§ Exprimé en tant que médiane (min-max)

Une étude de bioéquivalence comparative, à double insu, randomisée, à dose unique, croisée, sur les comprimés NB-Aripiprazole (aripiprazole, NB Pharma Inc.) 10 mg et d'ABILIFY® (aripiprazole, Bristol-Myers Squibb Canada Inc.) 10 mg a été menée auprès de 39 (trente-neuf) volontaires mâle asiatiques en bonne santé à jeûne. Un résumé des données de biodisponibilité est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau récapitulatif des données comparatives sur la biodisponibilité (10 mg)

aripiprazole (1 x 10 mg) **À partir de données mesurées non corrigées quant à la puissance** Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	**Test***	**Référence+**	**Rapport des moyennes géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90%**
ASC_{0-72} (ng·h/mL)	2052,49 2104,05 (23,6)	1858,94 1915,16 (25,4)	110,3	107,3 - 113,5
C_{max} (ng/mL)	49,45 50,85 (24,6)	44,03 45,05 (22,2)	112,2	107,5 - 117,1
T_{max}§ (h)	4,00 (1,00 - 10,000)	4,50 (1,000 - 10,000)		

* NB-Aripiprazole (aripiprazole), comprimés de 10 mg, fabriqués par NB Pharma Inc.

\+ PrAbilify® (aripiprazole), comprimés de 10 mg, distribués par Bristol-Myers Squibb Canada.

§ Exprimé en tant que médiane (min-max)

15 MICROBIOLOGIE

Ne s'applique pas

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'aripiprazole administré par voie orale a été déterminée chez le rat et le singe. Chez les rats mâles et femelles, la dose orale létale médiane estimée était de 953 et 705 mg/kg, respectivement, alors qu'elle était supérieure à 2000 mg/kg chez les singes, sans égard au sexe. Des signes cliniques caractéristiques d'une dépression du système nerveux central (SNC) induite pharmacologiquement et des effets indésirables extrapyramidaux ont été observés chez des sujets des deux espèces. Chez les rats, les signes cliniques comprenaient les suivants : diminution de l'activité motrice spontanée, accroupissement, position couchée, ataxie, tremblements, convulsions, réflexe de Straub, catalepsie, ptose et froideur au toucher. Chez les singes, les principaux effets liés au médicament étaient les suivants : troubles de l'activité motrice, hyporéactivité aux stimuli externes, tremblements, catalepsie, yeux fermés, accroupissement et position couchée et/ou latérale.

Toxicité à court et à long terme

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

Toxicité à court et à long terme

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

Espèces/ souche	Voie d'administration	Durée de l'exposition	Dose (mg/kg)	Nombre/ sexe	Observations importantes
Rats/SD	Orale (gavage)	13 semaines	0, 2, 6, 20	10 ou 16 M 10 ou 16 F	2 et 6 (M) mg/kg/jour : Aucun changement attribuable au médicament. 6 (F) et 20 mg/kg/jour : Chez les femelles, augmentation minimale de la prise de poids et de la consommation alimentaire (dose de 6 mg/kg/jour seulement); sur le plan microscopique, épaississement de l'épithélium vaginal et hyperplasie lobulaire des glandes mammaires. 20 mg/kg/jour : Diminution minimale du poids corporel et de la consommation alimentaire chez les mâles; diminution de la masse du foie et de l'utérus et, sur le plan microscopique, sécrétion de lait chez les femelles. Les altérations anatomiques touchant les glandes mammaires et les voies reproductrices des femelles ont été considérées comme secondaires à l'augmentation de la prolactine sérique causée par l'aripiprazole. Tous ces changements étaient réversibles et se sont résorbés après la période post-dose de quatre semaines, à l'exception de la diminution minimale du poids corporel et de la consommation alimentaire.

Espèces/ souche	Voie d'administration	Durée de l'exposition	Dose (mg/kg)	Nombre/ sexe	Observations importantes
Rats/SD	Orale (gavage)	26 semaines	0, 10, 30, 60	20 ou 25 M 20 ou 25 F	10 mg/kg/jour : Augmentation minimale ou légère du poids corporel et de la consommation alimentaire chez les femelles. 10, 30 et 60 mg/kg/jour : Diminution minimale ou modérée du poids corporel proportionnelle à la dose (10 mg/kg/jour seulement chez les mâles), dont une perte de poids initiale à la dose de 60 mg/kg/jour; diminution minimale ou légère des taux sériques des protéines totales et d'albumine; coloration pâle des poumons; sur le plan microscopique, atrophie légère ou modérée proportionnelle à la dose du lobe intermédiaire de l'hypophyse, augmentation de l'incidence des cas d'histiocytose pulmonaire minimale ou modérée; altérations touchant les glandes mammaires (atrophie chez les mâles recevant une dose ≥ 30 mg/kg/jour; hyperplasie chez les femelles) et les voies reproductrices des femelles (dioestrus persistant) considérées comme secondaires à une hyperprolactinémie liée au médicament. 30 et 60 mg/kg/jour : Augmentation proportionnelle à la dose de l'incidence de l'hypoactivité et de la ptose transitoire post-dose et hyperactivité pré-dose; diminution minimale ou modérée de la consommation alimentaire; sur le plan microscopique, augmentation minimale de la lipofuscine dans la corticosurrénale et hypertrophie minimale ou légère de la corticosurrénale chez les femelles. 60 mg/kg/jour : Diminution minimale de l'hématocrite, des réticulocytes et de l'hémoglobine (femelles); augmentation de la masse des glandes surrénales (femelles) et des poumons; diminution de la taille et de la masse des testicules; coloration foncée des glandes surrénales et des ovaires; sur le plan microscopique, atrophie bilatérale minimale ou modérée des testicules et augmentation minimale de la lipofuscine dans les ovaires. À l'exception des pigments subsistant dans la glande surrénale et les ovaires, tous les effets liés à l'aripiprazole étaient réversibles ou partiellement réversibles (hyperactivité et histiocytose pulmonaire avec augmentation du poids des poumons) après une période post-dose de 13 semaines.

Espèces/ souche	Voie d'administration	Durée de l'exposition	Dose (mg/kg)	Nombre/ sexe	Observations importantes
Rats/SD	Orale (gavage)	52 semaines	0, 1, 3, 10	20 M 20 F	1, 3 et 10 mg/kg/jour : Atrophie utérine légère ou modérée et légère augmentation de la taille du corps jaune. 3 et 10 mg/kg/jour : Augmentation minimale ou légère (transitoire à une dose de 10 mg/kg/jour) du poids corporel; augmentations minimales et sporadiques de la consommation alimentaire; diminution de la masse des glandes surrénales, du foie, des reins et de l'utérus et augmentation de la masse des ovaires; sur le plan microscopique, aggravation de l'hyperplasie lobulaire des glandes mammaires et augmentation de l'incidence et de la gravité de l'épaississement de l'épithélium vaginal chez les femelles (altérations considérées comme secondaires aux augmentations de prolactine causées par l'aripiprazole). 10 mg/kg/jour : Diminution de la masse du foie; signes macroscopiques de développement des glandes mammaires chez les femelles; sur le plan microscopique, caryomégalie des hépatocytes, de l'épithélium du tube contourné proximal rénal et des cellules acineuses des glandes de Harder.
Singe/ Macaque de Buffon	Orale (gavage)	4 semaines	1, 5, 25, 125	1 M 1 F	1, 5, 25 et 125 mg/kg/jour : Troubles de l'activité motrice caractérisés par une démarche ataxique, une activité motrice réduite et/ou l'absence de mouvement (1 mg/kg/jour seulement au cours de la première semaine). 5, 25 et 125 mg/kg/jour : Yeux fermés, catalepsie, tremblements et légère diminution de la consommation alimentaire (semaines 1 et 2). 25 et 125 mg/kg/jour : Posture anormale (accroupissement, position latérale ou couchée) et hyporéactivité; perte de poids minimale proportionnelle à la dose (semaines 1 et 2); à l'autopsie, rétention de sable biliaire (microlithiase) dans la vésicule biliaire. 125 mg/kg/jour : À l'autopsie, un calcul dans la vésicule biliaire d'un animal.

Espèces/ souche	Voie d'administration	Durée de l'exposition	Dose (mg/kg)	Nombre/ sexe	Observations importantes
Singe/ Macaque de Buffon	Orale (gavage)	13 semaines	0, 0,5, 1, 5, 25	3 à 5 M 3 à 5 F	0,5 et 1 mg/kg/jour : Aucune observation liée au médicament. 5 et 25 mg/kg/jour : Troubles de l'activité motrice proportionnels à la dose, hyporéactivité, tremblements, catalepsie et posture anormale. Ces signes cliniques étaient généralement légers à la dose de 5 mg/kg/jour et très marqués à la dose de 25 mg/kg/jour au début de l'étude mais se sont atténués lorsqu'on a continué à administrer la dose de 25 mg/kg/jour. 25 mg/kg/jour : Réduction minimale du poids corporel, diminution modérée de la consommation alimentaire et absence sporadique de selles au cours des semaines 1 et 2; à l'autopsie, substance boueuse présente en quantité modérée ou importante dans la bile. Toutes les altérations attribuables au médicament ont disparu ou se sont atténuées au cours de la période post-dose de 4 semaines.

Singe/ Macaque de Buffon	Orale (gavage)	39 semaines	0, 25, 50, 75/100	4 M 4 F	En raison des signes cliniques marqués observés lors de l'administration de la dose de 100 mg/kg/jour au jour 1, les animaux devant recevoir une dose élevée n'ont pas été traités du jour 2 au jour 4. À partir du jour 5 et jusqu'à la fin de l'étude, les animaux devant recevoir une dose élevée ont reçu une dose de 75 mg/kg/jour. 25 mg/kg/jour : Faible incidence de troubles de l'activité motrice chez un mâle. 25, 50 et 75 mg/kg/jour : Hypoactivité légère ou modérée et tremblements proportionnels à la dose (transitoires à la dose de 25 mg/kg/jour), vomissements, consommation alimentaire réduite sur le plan qualitatif, faible incidence de sujets adoptant une position voûtée ou inhabituelle et présence de matières muqueuses et granulaires (sable biliaire) dans la vésicule biliaire. 50 et 75 mg/kg/jour : Faible incidence de salivation excessive, de décubitus sternal et de calculs biliaires (sable biliaire); sur le plan microscopique, faible incidence d'altérations hépatiques, généralement minimales, caractéristiques d'une lithiase hépatique dans le parenchyme sous-capsulaire du lobe moyen droit adjacent à la vésicule biliaire. 75 mg/kg/jour : Une femelle mourante a été euthanasiée au cours de la semaine 3 en raison d'une toxicité clinique grave, caractérisée par une hypoactivité légère à grave, des tremblements, une salivation excessive, un décubitus latéral ou sternal, une position voûtée ou inhabituelle, des troubles de l'activité motrice et une diminution de la consommation alimentaire (alimentation faible ou nulle). Cette femelle était le seul sujet recevant une dose élevée et ne s'est pas rétablie lorsque l'administration du médicament a repris à 75 mg/kg/jour au jour 5. On a également observé une diminution minimale du poids corporel chez les mâles et une faible ataxie chez une femelle. Des analyses du sable biliaire et des calculs biliaires ont révélé que des conjugués de sulfate de métabolites hydroxylés de l'aripiprazole constituaient les principaux composants liés au médicament; en outre, des acides biliaires, principalement l'acide taurodésoxycholique, constituaient les principaux composants non liés au médicament. Des analyses des concrétions intrahépatiques (hépatolithes) ont révélé des caractéristiques morphologiques

Espèces/ souche	Voie d'administration	Durée de l'exposition	Dose (mg/kg)	Nombre/ sexe	Observations importantes
					et une composition élémentaire similaires à celles du sable biliaire et des calculs biliaires.
Singe/ Macaque de Buffon	Orale (gavage)	52 semaines	0, 0.5, 5, 25	4 M 4 F	0,5 mg/kg/jour : Aucun changement lié au médicament. 5 et 25 mg/kg/jour : Troubles de l'activité motrice dont l'incidence et/ou la gravité était proportionnelle à la dose, hyporéactivité, tremblements, catalepsie et posture anormale (accroupissement, position latérale et/ou couchée) plus particulièrement évidente au cours des semaines 1 et 2. À la dose de 25 mg/kg/jour, les troubles de l'activité motrice ont été graves au cours de la semaine 1 et généralement légers pendant le reste de l'étude. L'hyporéactivité a disparu dès la semaine 3 et la catalepsie et la posture anormale ont été observées sporadiquement tout au long de la période d'administration du médicament. 25 mg/kg/jour : Diminution minimale du poids corporel et diminution légère ou modérée de la consommation alimentaire au cours des semaines 1 et 2. À l'autopsie, présence de sable biliaire en quantité faible ou généralement modérée chez trois animaux et calculs biliaires chez un animal. À titre de comparaison, une faible quantité de sable biliaire a été notée chez deux animaux témoins.

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

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

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

Des rates gravides ont reçu des doses orales de 3, 10 et 30 mg/kg/jour (doses 1, 3 et 10 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée en mg/m^2) d'aripiprazole au cours de la période d'organogenèse. La dose de 30 mg/kg a entraîné une légère prolongation de la gestation. Le traitement a également causé un léger retard dans le développement fœtal, confirmé par un poids fœtal plus faible (dose de 30 mg/kg), une cryptorchidie (dose de 30 mg/kg) et un retard de l'ossification squelettique (doses de 10 et 30 mg/kg). On n'a observé aucun effet indésirable sur la survie des rejetons ou la survie embryofœtale. Chez les ratons nés, on a observé un poids corporel moindre (doses de 10 et 30 mg/kg) ainsi qu'une augmentation des cas de nodules hépatiques d'origine diaphragmatique et d'hernies diaphragmatiques à la dose de 30 mg/kg (aucune investigation de ces troubles n'a été effectuée dans les groupes recevant les autres doses). Une faible incidence de cas d'hernies diaphragmatiques a également été observée chez les fœtus exposés à une dose de 30 mg/kg. Après la naissance, un retard de l'ouverture du vagin a été observé aux doses de 10 et 30 mg/kg et une diminution de la capacité reproductrice (diminution du taux de fécondité, de la taille du corps jaune, du nombre d'embryons implantés et de fœtus vivants et augmentation des pertes post implantatoires, probablement dépendants des effets sur les rejetons femelles) a été observée à la dose de 30 mg/kg. Une certaine toxicité maternelle a été observée à 30 mg/kg mais aucune preuve clinique ne démontre que ces effets sur le développement étaient attribuables à la toxicité maternelle.

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

Des lapines gravides ont reçu des doses orales d'aripiprazole de 10, 30 et 100 mg/kg/jour (ce qui équivaut à 2, 3 et 11 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée en fonction de l'ASC) au cours de l'organogenèse. Une diminution de la consommation alimentaire chez la mère et une augmentation des avortements ont été observées à la dose de 100

mg/kg. Le traitement a provoqué une augmentation de la mortalité fœtale (100 mg/kg), une diminution du poids fœtal (30 et 100 mg/kg), une augmentation des cas d'anomalie du squelette (fusion des sternèbres aux doses de 30 et 100 mg/kg) et des variations squelettiques mineures (dose de 100 mg/kg).

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

Lors d'une étude au cours de laquelle des rats ont reçu des doses orales de 3, 10 et 30 mg/kg/jour (1, 3, et 10 fois la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée en mg/m^2) d'aripiprazole au cours des périodes périnatale et postnatale (du jour 17 de la gestation au jour 21 de la période postpartum), une légère toxicité maternelle et une légère prolongation de la gestation ont été observées à la dose de 30 mg/kg. Une augmentation de la mortinatalité ainsi qu'une diminution du poids des rejetons (qui s'est maintenue à l'âge adulte) et de la survie ont été observés à cette dose.

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

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

Des rats mâles ont reçu des doses orales d'aripiprazole de 20, 40 et 60 mg/kg/jour (6, 13 et 19 fois la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée en mg/m^2) à partir de neuf semaines avant l'accouplement jusqu'à l'accouplement. Des troubles de la spermatogenèse ont été observés à la dose de 60 mg/kg et une atrophie de la prostate a été observée aux doses de 40 et 60 mg/kg, mais aucune diminution de la fécondité n'a été notée.

Cancérogénicité
Des études longitudinales sur la cancérogénicité ont été réalisées chez des souris ICR et des rats Sprague-Dowley et F344. L'aripiprazole a été administré sur une période de 2 ans dans l'alimentation à des doses de 1, 3, 10 et 30 mg/kg/jour à des souris ICR et à des doses de 1, 3 et 10 mg/kg/jour à des rats F344 (0,2 à 5 et 0,3 à 3 fois la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée en mg/m^2, respectivement). En outre, des rats SD ont reçu pendant deux ans des doses orales de 10, 20, 40 et 60

mg/kg/jour (3 à 19 fois la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée en mg/m^2). L'aripiprazole n'a provoqué aucune tumeur chez les souris ou les rats mâles. Chez les souris femelles, l'incidence des adénomes hypophysaires ainsi que des adénocarcinomes et des adénoacanthomes des glandes mammaires a augmenté à des doses alimentaires de 3 à 30 mg/kg/jour (0,1 à 0,9 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée selon l'ASC et 0,5 à 5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée en mg/m^2). Chez les rates, l'incidence des fibroadénomes des glandes mammaires a augmenté à une dose alimentaire de 10 mg/kg/jour (0,1 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée selon l'ASC); en outre, l'incidence des carcinomes corticosurrénaux et des adénomes et carcinomes corticosurrénaux combinés a augmenté à une dose orale de 60 mg/kg/jour (10 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée selon l'ASC).

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

Autres études de toxicité

Modifications de la corticosurrénale chez les rats

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

Dégénérescence rétinienne chez le rat

L'aripiprazole a provoqué une dégénérescence rétinienne chez des rats Sprague-Dowley (SD) albinos au cours d'une étude sur la toxicité chronique d'une durée de 26 semaines à une dose de 60 mg/kg et au cours d'une étude sur la cancérogénicité d'une durée de 2 ans à des doses de 40 et 60 mg/kg. Les doses de 40 et 60 mg/kg sont 7 et 10 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée selon l'ASC. Lors d'une étude exploratoire subséquente de 18 mois menée chez des rats SD albinos et des rats Long-Evans (LE) pigmentés qui ont reçu de l'aripiprazole à raison de 60 mg/kg/jour, une hyperactivité induite pharmacologiquement s'est manifestée chez des rats des deux espèces tôt au cours de l'étude, ce qui prédisposait les animaux à

une exposition accrue à la lumière. Une dégénérescence rétinienne en fonction du temps accompagnée de caractéristiques électrorétinographiques et morphologiques concordant avec une dégénérescence rétinienne spontanée induite par la lumière a été observée chez des rats SD albinos, alors qu'aucun signe de lésion rétinienne induite par la lumière n'a été observé chez les rats LE pigmentés aux différents points d'évaluation malgré une exposition systémique comparable à l'aripiprazole. Cette différence était attribuable à l'effet photoprotecteur des pigments de mélanine présents dans l'œil des rats LE. Par conséquent, la dégénérescence observée chez les rats SD albinos après l'administration chronique à des doses élevées a été considérée comme la conséquence d'une hyperactivité induite pharmacologiquement et liée au médicament au cours de la photophase dans la pièce où sont gardés les animaux, ce qui a entraîné une exposition accrue à la lumière, plutôt que d'un effet direct du médicament sur la rétine. Aucune pertinence clinique n'a été établie en ce qui a trait à la dégénérescence rétinienne induite par la lumière chez les rats SD albinos.

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

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

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

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

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

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

directe de l’ADN.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ABILIFY®, Comprimés d’aripiprazole à 2 mg, à 5 mg, à 10 mg, à 15 mg, à 20 mg et à 30 mg, numéro de contrôle de la présentation : 242200, Monographie de produit, Otsuka Canada CO., ltd. Date de révision : 11 février 2021.

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

[Pr] NB-Aripiprazole
Comprimés d'aripiprazole

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

Mises en garde et précautions importantes

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

Vous ne devez pas utiliser NB-Aripiprazole si vous êtes une personne âgée atteinte de démence.

Pour quoi NB-Aripiprazole est-il utilisé?
NB-Aripiprazole est utilisé dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes et les adolescents âgés de 15 à 17 ans. Les personnes atteintes de cette maladie n'ont pas toutes les mêmes symptômes. Les symptômes les plus courants de la schizophrénie peuvent comprendre les suivants :

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

NB-Aripiprazole est également utilisé dans le traitement des adultes et des adolescents âgés de 13 à 17 ans présentant des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I. Les troubles bipolaires sont caractérisés par des symptômes tels que :

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

NB-Aripiprazole est également utilisé dans le traitement des symptômes de dépression chez les adultes, lorsqu'il est administré avec les antidépresseurs que vous prenez actuellement. Il est prescrit lorsque vous ne répondez pas adéquatement à un antidépresseur administré seul et après avoir essayé des antidépresseurs différents durant votre épisode dépressif en cours.

Les symptômes les plus courants de la dépression peuvent comprendre les suivants :

- sentiment de tristesse ou de désespoir;
- perte d'intérêt ou de plaisir;
- modification de l'appétit ou variation du poids;
- difficultés de concentration ou troubles du sommeil;
- sensation de fatigue;
- maux de tête;
- courbatures et douleurs inexpliquées.

NB-Aripiprazole ne peut guérir la maladie, mais il peut aider à prendre en charge vos symptômes et, chez les adultes, à réduire le risque de rechute.

Comment NB-Aripiprazole agit-il?

Les antipsychotiques agissent sur les substances chimiques (neurotransmetteurs) qui assurent la communication entre les cellules nerveuses. Les maladies qui touchent le cerveau pourraient être attribuables à un déséquilibre de certaines substances chimiques (dopamine et sérotonine) dans le cerveau. Ce déséquilibre pourrait être la cause de certains des symptômes que vous ressentez. On ne sait pas précisément comment NB-Aripiprazole agit, mais il semble rétablir l'équilibre de ces deux substances chimiques.

Quels sont les ingrédients dans NB-Aripiprazole?

Ingrédients médicinaux : aripiprazole

Ingrédients non médicinaux :

Dioxyde de silicium colloïdal, amidon de maïs, crospovidone, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline. Les comprimés NB-Aripiprazole contiennent également des colorants énumérés ci-dessous:

Comprimé de 2 mg : FD & C Bleu N° 2 / Indigo Carmine AL et oxyde de fer jaune.
Comprimé de 5 mg : FD & C Bleu Nº 2 / Indigo Carmine AL.
Comprimé de 10 mg : oxyde de fer rouge.
Comprimé de 15 mg : oxyde de fer jaune.
Comprimé de 30 mg : oxyde de fer rouge.

NB-Aripiprazole est disponible sous les formes posologiques qui suivent :

Comprimés de 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg.

Ne prenez pas NB-Aripiprazole si :

- vous êtes allergique à l'aripiprazole ou à l'un des ingrédients de NB-Aripiprazole (voir la liste des ingrédients non médicinaux). NB-Aripiprazole renferme dulactose.

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

- vous êtes atteint ou avez des antécédents familiaux de diabète ou d'hyperglycémie (taux de sucre trop élevé dans le sang). Votre médecin devrait mesurer votre taux de sucre sanguin avant et pendant votre traitement par NB-Aripiprazole;
- vous avez ou avez déjà perdu connaissance ou des convulsions;
- vous faites de la haute pression ou en avez déjà fait;
- vous souffrez d'hypertension (tension artérielle anormalement élevée) ou d'une accélération du rythme cardiaque et d'une chute de pression en vous levant;
- vous avez des antécédents :
  - d'accident vasculaire cérébral (AVC),
  - d'accident ischémique transitoire ou mini AVC,
  - d'hypertension (« haute pression »

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

- vous avez des antécédents ou des antécédents familiaux de :
  - problèmes cardiaques,
  - avez une affection appelée « syndrome du QT long congénital » ou « syndrome du QT long acquis »,
  - troubles du rythme cardiaque,
  - maladie cardiaque;
- vous prenez un médicament qui affecte vos battements cardiaques;
- vous êtes une personne âgée atteinte de démence (perte de mémoire et d'autres capacités mentales);
- vous présentez des facteurs de risque de formation de caillots sanguins, tels que :
  - antécédents familiaux de caillots sanguins,
  - âge supérieur à 65 ans,
  - tabagisme,
  - embonpoint ou obésité,
  - chirurgie majeure récente (p. ex., remplacement de la hanche ou du genou),
  - immobilité due à un voyage en avion ou à une autre raison,
  - prise de contraceptifs oraux (« la pilule »);
- vous avez ou avez déjà eu un faible taux de globules blancs;
- vous présentez ou avez déjà présenté des mouvements musculaires irréguliers et involontaires, du visage surtout (dyskinésie tardive);
- vous consommez de l'alcool ou des drogues à usage récréatif;
- vous avez des antécédents de toxicomanie ou de dépendance aux médicaments;
- vous avez déjà été un joueur compulsif ou avez déjà eu des troubles liés à l'incapacité de contrôler vos impulsions (envie irrésistible de jouer, de dépenser de l'argent ou de manger, ou d'autres envies pressantes);
- vous avez des antécédents ou vous êtes exposé à un risque d'apnée du sommeil (trouble du sommeil caractérisé par des interruptions de la respiration durant le sommeil);
- vous avez déjà été informé que vous êtes un « métaboliseur lent des substrats de la

CYP2D6 »;

- vous présentez une intolérance au lactose ou une de ces maladies héréditaires rares, puisque les comprimés de NB-Aripiprazole contiennent du lactose :
  - intolérance au galactose,
  - syndrome de malabsorption du glucose et du galactose;
- vous êtes enceinte, vous croyez l'être ou projetez de le devenir. On ignore si NB-Aripiprazole est nocif pour l'enfant à naître;
- vous allaitez ou avez l'intention de le faire. NB-Aripiprazole peut passer dans votre lait maternel et causer du tort à votre bébé. Consultez votre professionnel de la santé au sujet du meilleur moyen de nourrir votre bébé pendant votre traitement par ce médicament.

Autres mises en garde à connaître :
Comportement autodestructeur : 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 êtes dépressif, ou souffrez d'un autre trouble mental. Faites-lui lire le présent dépliant. Vous pourriez demander à cette personne de vous dire si elle :

- croit que votre dépression ou votre maladie mentale s'est aggravée;
- s'inquiète de changements dans votre comportement.

Comportements impulsifs: Les comportements suivants peuvent s'observer chez certaines personnes qui prennent NB-Aripiprazole :

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

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

Comportements complexes liés au sommeil : Lorsque vous prenez des médicaments tels que NB-Aripiprazole, vous pourriez vous lever la nuit sans être complètement réveillé et faire des choses sans en avoir conscience, comme :

- être somnambule,
- manger.

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

Effets chez les nouveau-nés : Dans certains cas, les nouveaux-nés dont la mère a pris du NB-Aripiprazole pendant la grossesse ont eu des symptômes graves qui ont nécessité leur hospitalisation. Parfois, les symptômes disparaissent spontanément. Cependant, vous devez obtenir sans délai des soins médicaux d'urgence si votre nouveau-né :

- a de la difficulté à respirer,
- dort de façon exagérée,
- présente une raideur ou, au contraire, une mollesse musculaire (comme une poupée de chiffon),
- tremble,
- a de la difficulté à se nourrir.

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

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

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

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

Ces réactions cutanées peuvent s'étendre à votre bouche, à vos lèvres, à votre visage, à votre tronc (torse), à vos bras et à vos jambes. Consultez **immédiatement** votre professionnel de la santé dans les cas suivants:

- la fièvre,
- éruption cutanée grave,
- desquamation (peau qui pèle),
- visage enflé,
- ganglions lymphatiques enflés
- symptômes semblables à la grippe,
- jaunissement de la peau ou du blanc des yeux,
- l'essoufflement,
- enflure des jambes,
- toux sèche,
- douleur ou malaise à la poitrine,
- soif,
- besoin moins fréquent d'uriner, diminution de la quantité d'urine ou urine foncée.

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

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

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) : Le SMN est une maladie potentiellement mortelle qui a été signalée avec l'utilisation d'antipsychotiques comme NB-Aripiprazole. Les symptômes comprennent les suivants :

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

Prise de poids : Votre médecin devrait vous peser avant le début de votre traitement par NB-Aripiprazole et continuer de surveiller votre poids tant que durera votre traitement.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : Évitez de conduire une voiture ou de faire fonctionner une machine avant de bien connaître les effets de NB-Aripiprazole sur vos facultés mentales. Certaines personnes ressentent les effets suivants :

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

Analyses sanguines : Votre médecin devrait demander des analyses sanguines avant et pendant toute la durée du traitement par NB-Aripiprazole. Elles permettront de surveiller :

- votre glycémie (taux de sucre dans le sang),
- vos taux de cholestérol,
- votre taux de triglycérides,
- le nombre de vos globules blancs.

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

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec NB-Aripiprazole :

- kétoconazole ou itraconazole, des médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques;
- quinidine, un médicament utilisé pour traiter les anomalies du rythme cardiaque;
- paroxétine ou fluoxétine, des médicaments utilisés pour traiter la dépression;
- carbamazépine, un médicament utilisé pour traiter les convulsions;
- médicaments employés pour abaisser la tension artérielle;
- alcool. Ses effets peuvent être amplifiés si vous en buvez pendant que vous prenez NB-Aripiprazole. **NE** prenez **PAS** d'alcool pendant votre traitement par NB-Aripiprazole.

Au cours du traitement par NB-Aripiprazole, ne prenez d'autres médicaments seulement si votre médecin vous dit de le faire.

Comment prendre NB-Aripiprazole :

- Prenez NB-Aripiprazole exactement comme votre professionnel de la santé vous a dit de le faire.
- Votre professionnel de la santé a établi la posologie qui vous convient le mieux en tenant compte de votre état, mais il se peut qu'il doive changer votre dose en fonction de la manière dont vous répondez au traitement.
- Même si vous vous sentez mieux, NE modifiez PAS la dose et ne cessez pas de prendre NB-Aripiprazole sans en parler à votre professionnel de la santé.

- NB-Aripiprazole peut être pris avec ou sans aliments. Il faut toujours prendre les comprimés avec de l'eau et les avaler entiers.
- Essayer de prendre NB-Aripiprazole à la même heure chaque jour.

Dose habituelle :
Schizophrénie

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

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

NB-Aripiprazole ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 15 ans pour le traitement de la schizophrénie.

Épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I
Dose habituelle chez l'adulte : 15 mg une fois par jour. Toutefois, il se peut que votre médecin vous prescrive une dose plus faible ou plus élevée, jusqu'à concurrence de 30 mg une fois par jour.

Dose habituelle chez l'adolescent (âgé de 13 à 17 ans) : 10 mg une fois par jour. Au début du traitement, votre médecin pourrait prescrire une dose quotidienne plus faible (2 mg une fois par jour) et l'augmenter à 5 mg une fois par jour 2 jours plus tard, puis à la dose cible de 10 mg une fois par jour après 2 jours de plus. En fonction de votre réponse et de votre tolérance à la dose de 10 mg, il se peut que votre médecin vous prescrive une dose plus faible ou plus élevée, jusqu'à concurrence de 30 mg une fois par jour.

Dépression :
Dose habituelle chez l'adulte : de 2 à 5 mg une fois par jour, administrés avec l'antidépresseur que vous prenez déjà. En fonction de votre réponse et de votre tolérance à la dose initiale, il se peut que votre médecin vous prescrive une dose plus faible ou plus élevée, jusqu'à concurrence de 15 mg une fois par jour.

NB-Aripiprazole ne doit pas être administré aux enfants de moins de 13 ans pour le traitement des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I, ni aux enfants âgés de moins de 15 ans pour le traitement de la schizophrénie.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de prenez NB-Aripiprazole, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X

(1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :
Si vous avez oublié une dose, prenez-la aussitôt que vous vous en rendez compte. Si la journée est trop avancée, attendez et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. **Ne prenez jamais deux doses en même temps**.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à NB-Aripiprazole?

En prenant NB-Aripiprazole, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

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

Les effets secondaires peuvent être les suivants :

- insomnie;
- variation du poids (gain ou perte);
- sensation d'agitation (acathésie);
- maux de tête;
- anxiété;
- somnolence;
- diarrhée, nausées et vomissements;
- constipation;
- besoin urgent de jouer à des jeux de hasard, de dépenser de l'argent, de manger (boulimie) ou d'autres envies irrésistibles (nouvellement apparues ou plus intenses);
- sexualité compulsive (comportement sexuel déplacé et/ou incontrôlable dont l'intensité ou la durée entraîne une détresse);
- tremblements;
- mouvements anormaux;
- étourdissements;
- apnée du sommeil (trouble du sommeil caractérisé par des interruptions de la respiration durant le sommeil);
- somnambulisme et manger durant son sommeil (trouble alimentaire lié au sommeil).

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
COURANT			
Éruption cutanée (sans aucun autre symptôme)	√		
Constipation	√		
PEU FRÉQUENT			
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante; maux de cœur et vomissements; urticaire ou éruption cutanée; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			√
Dyskinésie tardive : secousses musculaires ou mouvement inhabituel/anormal du visage, de la langue ou d'autres parties du corps		√	
Accident vasculaire cérébral et accident ischémique transitoire : apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse d'un bras, d'une jambe ou du visage, surtout s'ils touchent un seul côté du corps; confusion soudaine, difficulté soudaine à parler ou à comprendre les autres; difficulté soudaine à marcher ou perte soudaine d'équilibre ou de coordination; sensation d'étourdissements ou mal de tête intense sans cause connue et apparaissant soudainement.			√
Convulsions : perte de connaissance accompagnée de tremblements incontrôlables			√
Syndrome des jambes sans repos : sensation désagréable dans les jambes; besoin incontrôlable de bouger les jambes qui survient généralement le soir ou la nuit, lorsqu'une personne est assise ou couchée		√	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Syndrome malin des neuroleptiques : raideur musculaire grave ou absence de flexibilité accompagnées d'une forte fièvre, de battements cardiaques rapides ou irréguliers, de transpiration, de confusion ou d'altération de la conscience			**√**
Priapisme : érection prolongée (plus de 4 heures) et douloureuse du pénis			**√**
Caillot de sang : enflure, douleur et rougeur du bras ou de la jambe qui peuvent être chauds au toucher. Une douleur à la poitrine, une difficulté à respirer et des palpitations peuvent apparaître soudainement.		**√**	
Hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) **:** augmentation de la soif, besoin plus fréquent d'uriner, peau sèche, maux de tête, vision trouble et fatigue	**√**		
Leucopénie (diminution du nombre de globules blancs) **:** infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes grippaux		**√**	
Hypotension (tension artérielle basse) **:** étourdissements, évanouissement, vertiges, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (peuvent se produire lors du passage à la position debout à partir de la position assise ou couchée)	**√**		

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Réactions cutanées graves : fièvre, éruption cutanée grave, enflure des ganglions lymphatiques, symptômes semblables à ceux de la grippe, cloques et desquamation de la peau (peau qui pèle) pouvant apparaître à l'intérieur ou autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales, et s'étendre aux autres régions du corps, jaunissement de la peau et des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou malaise à la poitrine, sensation de soif, besoin moins fréquent d'uriner, diminution du volume d'urine			**√**

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

Déclaration des effets secondaires
Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :
Conservez NB-Aripiprazole à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). N'utilisez pas NB-Aripiprazole après la date de péremption qui est indiquée sur l'étiquette ou sur la boîte à côté de la mention EXP.

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

Pour en savoir davantage au sujet de NB-Aripiprazole :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données), le site Web du fabricant NB Pharma Inc. (www.nbpharmainc.com) ou en téléphonant au 1-855-662-1814.

Le présent dépliant a été rédigé par NB Pharma Inc.

Dernière révision : Le 29 decembre 2025