

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PRREXULTI^{MC}

Comprimés de brexpiprazole

0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg

Antipsychotique

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

Date de préparation :
16 février 2017

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

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

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

Numéro de contrôle de la présentation : 192684

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR REXULTI.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	27
SURDOSAGE.....	29
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	29
CONSERVATION ET STABILITÉ	32
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	32
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	32
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	34
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	34
ÉTUDES CLINIQUES	35
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	36
TOXICOLOGIE	38
RÉFÉRENCES	41
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	42

PR**REXULTI**^{MC}

brexpiprazole

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR REXULTI

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicamenteux
Orale	Comprimé, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg	lactose monohydraté, amidon de maïs, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose à faible substitution, stéarate de magnésium, hypromellose, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg), oxyde de fer rouge (0,25 mg, 0,5 mg, 3 mg) et oxyde ferrosoferrique (0,25 mg, 2 mg, 3 mg)

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

REXULTI (brexpiprazole) est indiqué pour le traitement de la schizophrénie chez les adultes.

Durant les études cliniques, REXULTI a réduit de façon significative les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie.

Personnes âgées (> 65 ans)

REXULTI n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Encadré des mises en garde et précautions importantes et Populations particulières). L'innocuité et l'efficacité de REXULTI n'ont pas été établies chez les patients de 65 ans et plus. Il faut administrer REXULTI avec prudence aux patients âgés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de REXULTI n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans. REXULTI n'est pas indiqué chez les enfants et n'est pas recommandé chez ces derniers (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de REXULTI est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'une des composantes de son contenant. Consulter la section formes posologiques, composition et conditionnement pour connaître la liste complète des ingrédients.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

MISE EN GARDE : MORTALITÉ ACCRUE CHEZ LES PATIENTS ÂGÉS ATTEINTS DE DÉMENCE

Mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence

Les patients âgés atteints de démence traités par un antipsychotique atypique présentent un risque de décès plus élevé que ceux recevant un placebo. L'analyse des résultats de 13 études contrôlées par placebo utilisant divers antipsychotiques atypiques (durée modale de 10 semaines) menées auprès de tels patients a révélé que le taux de mortalité était 1,6 fois plus élevé en moyenne chez les patients traités. Même si les causes de mortalité étaient variées, la plupart des décès étaient soit d'origine cardiovasculaire (p. ex., insuffisance cardiaque, mort subite), soit d'origine infectieuse (p. ex., pneumonie) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées [> 65 ans]). REXULTI n'est pas approuvé pour le traitement des patients atteints de démence.

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 REXULTI à des patients exposés à des conditions susceptibles de favoriser l'élévation de la température centrale (p. ex., activité physique intense, exposition à une chaleur extrême, administration concomitante de médicaments à action anticholinergique ou déshydratation).

Carcinogénèse et mutagenèse

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

Système cardiovasculaire

Hypotension orthostatique

Au cours des études cliniques contrôlées par placebo de courte durée sur REXULTI menées auprès de patients atteints de schizophrénie, les effets indésirables liés à l'hypotension orthostatique observés chez les patients traités par REXULTI, comparativement aux sujets sous placebo, et leurs fréquences respectives étaient les suivants : étourdissements (2,3 % vs 1,4 %), hypotension orthostatique (0,4 % vs 0,2 %) et syncope (0,1 % vs 0 %).

Les effets indésirables associés à l'hypotension orthostatique peuvent comprendre les étourdissements, la sensation de tête légère et la tachycardie. De façon générale, ces risques sont les plus élevés au début du traitement et durant l'augmentation graduelle de la dose. Les patients qui sont exposés à un risque accru d'apparition de ces effets indésirables ou de complications de l'hypotension comprennent les patients déshydratés, présentant une hypovolémie, suivant un traitement antihypertenseur, ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire (p. ex., insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie ou anomalies de la conduction) ou de maladie vasculaire cérébrale, ainsi que les patients qui n'ont jamais été traités par un antipsychotique. Chez de tels patients, il convient d'envisager l'emploi d'une faible dose de départ, d'augmenter graduellement et lentement la dose et de surveiller les signes vitaux orthostatiques.

Les patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou de maladie cardiovasculaire instable ont été exclus des essais cliniques.

Intervalle QT

Les effets de REXULTI sur les intervalles QT et QTc ont été évalués dans le cadre d'une étude visant l'analyse des paramètres électrocardiographiques (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque). Durant cette étude, 147 patients atteints de schizophrénie dont l'état était cliniquement stable ont reçu REXULTI à raison d'une dose thérapeutique de 4 mg/jour ou d'une dose suprathérapeutique de 12 mg/jour pendant 11 jours. Le 11^e jour, la variation moyenne maximale par rapport à la valeur initiale, corrigée en fonction du placebo, de l'intervalle QTcI s'est établie à 8,3 ms (IC à 90 %; 3,7, 12,9) 6 heures après l'administration du brexpiprazole dans le groupe traité à 4 mg/jour (N = 62) et à 3,1 ms (IC à 90 %; -1,7, 8,0) 4 heures après l'administration du brexpiprazole dans le groupe traité à 12 mg/jour (N = 53).

L'allongement de l'intervalle QTc peut entraîner une hausse du risque d'arythmie ventriculaire, dont la torsade de pointes. La torsade de pointes est une forme de tachyarythmie ventriculaire polymorphe. En général, le risque de torsade de pointes augmente avec l'importance de l'allongement de l'intervalle QTc causé par le médicament. La torsade de pointes peut être asymptomatique ou se manifester par des étourdissements, des palpitations, une syncope ou des convulsions. Si elle persiste, la torsade de pointes peut dégénérer en fibrillation ventriculaire et causer la mort subite d'origine cardiaque.

Une attention particulière s'avère nécessaire lorsque REXULTI est prescrit à un patient que l'on croit être exposé à un risque accru de torsade de pointes pendant le traitement par un médicament

qui allonge l'intervalle QTc (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Dans la population générale, les facteurs de risque de torsade de pointes comprennent, sans s'y limiter : l'appartenance au sexe féminin; le fait d'avoir au moins 65 ans; un intervalle QT/QTc plus long que la normale au départ; la présence de variantes génétiques qui ont une incidence sur les canaux ioniques cardiaques ou les protéines de régulation, particulièrement le syndrome du QT long congénital; des antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque survenue avant l'âge de 50 ans; une cardiopathie (p. ex., ischémie ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, trouble de la conduction); des antécédents d'arythmies; un déséquilibre électrolytique (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) ou des états donnant lieu à un déséquilibre électrolytique (p. ex., vomissements persistants, trouble alimentaire); une bradycardie; un accident neurologique aigu (p. ex., hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien); le diabète et une neuropathie autonome.

Les professionnels de la santé qui prescrivent des médicaments allongeant l'intervalle QTc doivent renseigner leurs patients sur la nature et les conséquences des variations électrocardiographiques, les maladies et les troubles sous-jacents considérés comme des facteurs de risque, les interactions médicamenteuses établies ou prévisibles, les symptômes évocateurs d'une arythmie et les stratégies de prise en charge du risque; ils doivent également leur fournir toute autre information pertinente concernant l'utilisation du médicament. Il faut conseiller au patient d'informer immédiatement son médecin s'il ressent un nouveau malaise ou une nouvelle douleur à la poitrine, un changement de fréquence cardiaque, des palpitations, des étourdissements ou une sensation de tête légère, s'il s'évanouit ou s'il commence à prendre de nouveaux médicaments ou modifie un traitement médicamenteux en cours.

Dépendance/tolérance

Le brexpiprazole 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. Au cours d'études sur la pharmacodépendance chez l'animal, on n'a pas observé de symptômes de sevrage après l'arrêt subit du médicament chez le rat et le singe, ni d'auto-administration fréquente de brexpiprazole chez le singe. Bien que les études cliniques n'aient révélé aucune tendance aux conduites toxicophiles, ces observations n'étaient pas systématiques et il est impossible de prédire, en se basant sur cette expérience limitée, dans quelle mesure un médicament agissant sur le SNC pourra être mal utilisé, détourné de son usage prévu ou utilisé de façon abusive une fois qu'il aura été commercialisé. Par conséquent, les patients doivent faire l'objet d'une évaluation rigoureuse visant à déceler tout antécédent d'abus de drogue et, le cas échéant, il faut être à l'affût des signes de mauvais usage ou d'usage abusif de REXULTI (p. ex., apparition d'une tolérance, augmentation de la dose, conduites toxicophiles).

Système endocrinien et métabolisme

Hyperglycémie et diabète

Durant les études contrôlées par placebo de courte durée et les études réalisées en mode ouvert de longue durée sur REXULTI, des cas d'hyperglycémie ont été signalés parmi les patients traités par ce médicament. Une acidocétose diabétique s'est manifestée chez des patients ne

présentant pas d'antécédents connus d'hyperglycémie. Par conséquent, on doit mesurer la glycémie et le poids corporel des patients avant le début du traitement, puis périodiquement par la suite.

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

On doit mesurer la glycémie et le poids corporel des patients avant le début du traitement, puis périodiquement par la suite. 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 (p. ex., obésité, antécédents familiaux de diabète) doivent subir un test de glycémie à jeun au début du traitement et à intervalles réguliers par la suite. Il convient de surveiller régulièrement les patients qui commencent un traitement par un antipsychotique atypique et chez qui un diagnostic de diabète a été posé afin de déceler toute détérioration de l'équilibre glycémique.

Gain de poids

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

Dyslipidémie

Des modifications indésirables des concentrations de lipides ont été observées chez des sujets traités au moyen d'antipsychotiques atypiques. Par conséquent, la lipidémie à jeun des patients doit être mesurée avant le début du traitement et de façon périodique au cours de celui-ci (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Lipidémie à jeun).

Hyperprolactinémie

Comme avec d'autres antipsychotiques, REXULTI peut augmenter le taux de prolactine. Les hausses associées au traitement par REXULTI sont généralement légères et peuvent s'atténuer durant le traitement. Dans de rares cas, l'effet peut toutefois persister lors d'une administration prolongée du médicament (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Prolactine).

L'hyperprolactinémie peut supprimer la GnRH (hormone de libération de la gonadotrophine) hypothalamique, entraînant une réduction de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, ce qui, à son tour, peut inhiber la fonction reproductive en portant atteinte à la stéroïdogénèse gonadique tant chez les femmes que chez les hommes. Une galactorrhée, une aménorrhée, une gynécomastie et une impuissance ont été signalées chez des patients traités par des composés qui augmentent le taux de prolactine. Une hyperprolactinémie de longue date, lorsqu'elle est associée à un hypogonadisme, peut entraîner une diminution de la densité osseuse, chez les femmes comme chez les hommes.

D'après les expériences réalisées sur des cultures tissulaires, un tiers environ des cancers du sein chez l'humain sont dépendants de la prolactine in vitro, un facteur qui peut se révéler important si l'on envisage l'administration de ces médicaments à une personne chez qui un cancer du sein a déjà été dépisté. Comme il arrive souvent avec ces composés qui augmentent la libération de prolactine, une augmentation des cancers de la glande mammaire a été observée lors d'une étude de carcinogénicité portant sur REXULTI chez des souris (voir TOXICOLOGIE). Compte tenu des différences physiologiques entre les rats et les humains sur le plan de la prolactine, la signification clinique de ces observations reste floue. À ce jour, aucune étude clinique ou épidémiologique n'a mis en évidence une association entre l'administration prolongée de médicaments stimulant la libération de prolactine et la tumorigénèse mammaire.

Appareil génito-urinaire

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

Hématologique

Durant 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. Des cas d'agranulocytose ont également été signalés. Il est donc recommandé d'effectuer un hémogramme avant la mise en route du traitement par REXULTI, 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 REXULTI 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 REXULTI chez les patients présentant une neutropénie grave (nombre absolu de neutrophiles < $1 \times 10^9/L$)

et surveiller le nombre de globules blancs jusqu'à leur remontée.

Thromboembolie veineuse

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

Système nerveux

Syndrome malin des neuroleptiques

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

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

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

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

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

Dyskinésie tardive

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

Le risque de dyskinésie tardive et la probabilité que celle-ci devienne irréversible augmentent avec la durée du traitement et la quantité cumulative totale administrée au patient. Le syndrome

peut néanmoins apparaître, bien que beaucoup plus rarement, après des périodes de traitement relativement brèves à faible dose.

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

Compte tenu de ces observations, REXULTI doit être prescrit de façon à réduire au minimum le risque de dyskinésie tardive. Les traitements antipsychotiques prolongés 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 peuvent être offerts ou ne conviennent pas. Chez les patients qui ont besoin d'un traitement de longue durée, il faut administrer la dose la plus faible durant la plus courte période de temps permettant d'obtenir une réponse clinique satisfaisante. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée périodiquement.

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

Convulsions

Comme avec d'autres antipsychotiques, il faut être prudent lorsqu'on administre REXULTI 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, REXULTI peut altérer le jugement, la pensée ou les habiletés motrices. Comme REXULTI peut causer de la somnolence et altérer les aptitudes motrices, il faut recommander aux patients d'éviter les activités exigeant de la vigilance, telles que faire fonctionner une machine dangereuse, y compris un véhicule à moteur, jusqu'à ce qu'ils aient constaté que le traitement par REXULTI n'altère pas leurs facultés.

Psychiatriques

Suicide

La tentative de suicide étant un risque inhérent aux troubles psychotiques, le traitement médicamenteux des patients exposés à un risque suicidaire élevé exige donc un suivi étroit et une prise en charge clinique appropriée.

Comportements impulsifs

Les données recueillies après la commercialisation font état de troubles du contrôle des impulsions incluant le jeu pathologique et l'hypersexualité chez les patients traités au moyen d'un autre antipsychotique exerçant une activité agoniste partielle sur les récepteurs

dopaminergiques. Le risque pourrait être plus grand chez les patients qui ont des antécédents de trouble du contrôle des impulsions, et il convient de surveiller étroitement ce type de patients.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Effets tératogènes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée de REXULTI n'a été menée chez des femmes enceintes. On ignore si le brexpiprazole est nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré aux femmes enceintes ou s'il peut altérer la capacité reproductrice.

Des études chez l'animal ont démontré que le brexpiprazole n'était pas tératogène et n'exerçait pas d'effets nocifs sur le développement lorsqu'il était administré à des rates et à des lapines gravides à des doses 24 et 49 fois, respectivement, supérieures à la dose maximale recommandée chez l'humain, qui s'établit à 4 mg/jour pour un patient de 60 kg, d'après la surface corporelle en mg/m^2 (voir TOXICOLOGIE, Toxicité pour la reproduction). Au cours d'une étude menée chez des rates gravides et en lactation, une augmentation de la mortinatalité et de la mortalité a été observée chez les petits de mères traitées à des doses égales ou supérieures à 10 mg/kg/jour (c.-à-d. 24 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle en mg/m^2).

Effets non tératogènes

Les nouveau-nés exposés à des antipsychotiques 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.

REXULTI ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés chez la mère l'emportent clairement sur les risques pour le fœtus.

Travail et accouchement : On ne connaît pas les effets de REXULTI sur le travail et l'accouchement chez les humains. La parturition chez la rate n'a pas été modifiée par le brexpiprazole.

Allaitement : On a observé que REXULTI était excrété dans le lait des rates. On ignore si REXULTI ou ses métabolites passent dans le lait maternel humain. Étant donné qu'il y a un risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons, on conseille aux femmes qui reçoivent REXULTI de ne pas allaiter.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de REXULTI n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans, et son emploi n'est pas recommandé chez ces derniers.

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.

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques sur REXULTI ne comptaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse au médicament est différente de celle des sujets plus jeunes. De façon générale, la détermination de la dose convenant aux patients âgés exige de la prudence. On doit habituellement amorcer le traitement au moyen de la plus faible dose de la gamme posologique et tenir compte de la fréquence accrue d'altération des fonctions hépatique, rénale et cardiaque et de la présence d'affections et de traitements concomitants (voir Encadré des mises en garde et précautions importantes, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Utilisation chez les patients âgés atteints de démence

Mortalité globale

Le taux de mortalité a été plus élevé chez les patients âgés atteints de démence traités par des antipsychotiques atypiques que chez ceux qui recevaient un placebo selon une méta-analyse de treize essais contrôlés par placebo portant sur divers antipsychotiques atypiques. REXULTI n'est pas indiqué chez les patients atteints de démence (p. ex., de psychose liée à la démence) (voir Encadré des mises en garde et précautions importantes).

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

Lors des études contrôlées par placebo portant sur le traitement par certains antipsychotiques atypiques chez des sujets âgés atteints de démence, on a observé une fréquence plus élevée d'événements indésirables cérébrovasculaires (accidents vasculaires cérébraux et accidents ischémiques transitoires), y compris de cas mortels, comparativement aux sujets recevant le placebo. On ne dispose pas de suffisamment de données sur le brexpiprazole pour établir s'il est associé à un risque accru d'événements cérébrovasculaires. REXULTI n'est pas indiqué chez les patients atteints de démence (p. ex., d'une psychose liée à la démence) (voir Encadré des mises en garde et précautions importantes).

Dysphagie

La dysmotilité œsophagienne et l'aspiration ont été associées à la prise d'antipsychotiques, dont REXULTI. 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.

REXULTI et les autres antipsychotiques doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un risque de pneumonie par aspiration.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Chez les patients atteints de schizophrénie qui présentent une insuffisance hépatique modérée à grave (score de Child-Pugh ≥ 7), la dose maximale recommandée est de 3 mg, 1 fois par jour (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations et situations particulières).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Chez les patients atteints de schizophrénie qui présentent une insuffisance rénale modérée à grave ou terminale (clairance de la créatinine [CLcr] < 60 mL/minute), la dose maximale recommandée est de 3 mg, 1 fois par jour (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations et situations particulières).

Métaboliseurs lents des substrats de la CYP2D6

L'ajustement de la dose de REXULTI est recommandé chez les patients qui sont connus pour être des métaboliseurs lents des substrats de l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations et situations particulières).

Lactose

Les comprimés REXULTI contiennent du lactose. Il faut en tenir compte au moment de prescrire REXULTI à des patients présentant les troubles héréditaires rares suivants : intolérance au galactose, déficit en lactase ou syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Effets indésirables du médicament observés au cours des études cliniques

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

Les résultats qui suivent sont fondés sur deux études cliniques de 6 semaines, contrôlées par placebo et à doses fixes ainsi qu'une étude de longue durée de 52 semaines, contrôlée par placebo et menée à double insu avec répartition aléatoire et phase de sevrage portant sur la schizophrénie, au cours desquelles REXULTI a été administré 1 fois par jour à des doses allant

de 1 à 4 mg. Ces études sont respectivement désignées « Étude 1 », « Étude 2 » et « Étude 3 ». Dans les Études 1 et 2, 852 patients ont reçu REXULTI à des doses quotidiennes fixes de 1, 2 ou 4 mg, et 368 patients ont reçu un placebo. Dans l'Étude 3, après avoir franchi une période de stabilisation en mode ouvert d'une durée allant jusqu'à 36 semaines, 97 patients ont reçu REXULTI à des doses quotidiennes flexibles allant de 1 à 4 mg, et 104 patients ont reçu un placebo durant la période menée à double insu avec répartition aléatoire et phase de sevrage; la dose quotidienne moyenne de REXULTI s'établissait à 3,6 mg au moment de la dernière visite prévue dans le cadre de l'étude. On a mis fin à cette étude au terme d'une analyse intermédiaire ayant démontré l'efficacité du traitement, et seulement 23 patients (11 %), dont 14 faisant partie du groupe brexpiprazole et 9 faisant partie du groupe placebo, ont participé jusqu'à la fin à la période de 52 semaines à double insu contrôlée par placebo.

Par ailleurs, des données d'innocuité ont été recueillies pour 1265 patients ayant participé à des études ouvertes non contrôlées, au cours desquelles ils ont reçu REXULTI à des doses quotidiennes de 1 à 4 mg; 604 patients ont participé aux études ouvertes durant au moins 26 semaines, et 372 patients, durant au moins 52 semaines.

Effets indésirables signalés le plus souvent : Aucun effet indésirable courant n'a satisfait au critère de fréquence ≥ 5 % et au moins 2 fois plus élevée que celle observée avec le placebo au cours des Études 1 et 2, soit les études contrôlées par placebo et à doses fixes de 6 semaines, et de l'Étude 3, durant la période menée à double insu avec répartition aléatoire et phase de sevrage.

Effets indésirables qui ont justifié l'arrêt du traitement : Au total, 7,8 % (67/852) des sujets traités par REXULTI et 14,7 % (54/368) de ceux ayant reçu le placebo ont cessé la prise du médicament en raison d'effets indésirables. Aucun des effets indésirables associés à l'arrêt du traitement chez les sujets ayant reçu REXULTI n'avait une fréquence supérieure à 2 % et d'au moins le double de celle observée avec le placebo.

Les effets indésirables associés à REXULTI (fréquence d'au moins 2 % et supérieure à celle relevée avec le placebo) qui sont survenus au cours du traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines chez les sujets atteints de schizophrénie) sont présentés au Tableau 1.

Tableau 1. EIT signalés à une fréquence de 2 % ou plus dans n'importe quel groupe de traitement par le brexpiprazole et supérieure à la fréquence relevée dans le groupe placebo dans les Études 1 et 2 (études contrôlées par placebo et à doses fixes de 6 semaines dans la schizophrénie)

Appareil – Organe – Classe Terme recommandé par MedDRA	Brexpiprazole (mg/jour)				Placebo (N = 368) %
	1 mg (N = 120) %	2 mg (N = 368) %	4 mg (N = 364) %	TOUS (N = 852) %	
Troubles gastro-intestinaux					
Diarrhée	1 %	3 %	3 %	3 %	2 %
Dyspepsie	6 %	2 %	3 %	3 %	2 %
Sécheresse buccale	1 %	2 %	2 %	2 %	1 %
Douleur épigastrique	0 %	1 %	2 %	1 %	1 %
Évaluations					
Gain de poids	3 %	4 %	4 %	4 %	2 %
Hausse du taux de créatine kinase	4 %	2 %	2 %	2 %	1 %
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif					
Dorsalgie	1 %	2 %	3 %	2 %	2 %
Douleur aux extrémités	3 %	2 %	2 %	2 %	1 %
Myalgie	2 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Troubles du système nerveux					
Acathésie	4 %	5 %	7 %	6 %	5 %
Tremblements	2 %	2 %	3 %	3 %	1 %
Sédation	2 %	2 %	3 %	2 %	1 %
Étourdissements	2 %	1 %	3 %	2 %	1 %
Troubles psychiatriques					
Agitation	0 %	1 %	2 %	1 %	1 %
Affections des tissus cutanés et sous-cutanés					
Éruption cutanée	3 %	2 %	1 %	2 %	< 1 %

Dans l'Étude 3 menée à plus long terme avec répartition aléatoire et phase de sevrage, le profil général d'événements indésirables survenus durant le traitement au cours de la phase initiale de 12 à 36 semaines de traitement à simple insu par REXULTI était comparable à celui ayant été caractérisé lors des Études 1 et 2 contrôlées par placebo et à doses fixes de 6 semaines décrites précédemment. Durant la période de l'Étude 3 menée à double insu avec répartition aléatoire et phase de sevrage, seulement un effet indésirable potentiellement lié au médicament est survenu à une fréquence supérieure à 2 % et d'au moins le double de celle observée avec le placebo (tremblements, 3 %). On n'a pas relevé d'autres préoccupations relatives à l'innocuité, mais précisons que l'exposition durant la phase à double insu était limitée (97 patients sous REXULTI et 104 sous placebo; globalement, environ 40 % d'entre eux ont participé à l'étude pendant au moins 6 mois, et 11 %, pendant les 52 semaines qu'a duré l'étude).

Événements indésirables sélectionnés

Symptômes extrapyramidaux

Au cours des Études 1 et 2, la fréquence des événements indésirables liés à des symptômes extrapyramidaux, à l'exception de l'acathésie, était de 5,1 % chez les patients traités par REXULTI, comparativement à 3,5 % chez ceux recevant le placebo. La fréquence de l'acathésie était de 5,4 % chez les patients traités par REXULTI, comparativement à 4,9 % chez ceux recevant le placebo; celle-ci a été signalée plus souvent au cours des 3 premières semaines de traitement et était légère à modérée. La fréquence des EIT liés à des symptômes extrapyramidaux est décrite au Tableau 2.

Tableau 2 : Fréquence des EIT liés à des SEP durant les Études 1 et 2 (études contrôlées de courte durée sur la schizophrénie)

Classe de SEP Événement indésirable Terme recommandé par MedDRA	Brexpiprazole (mg/jour)				Placebo N = 368 %
	1 mg N = 120 %	2 mg N = 368 %	4 mg N = 364 %	TOUS N = 852 %	
Sujet ayant présenté un événement indésirable, quel qu'il soit	7 %	10 %	14 %	11 %	8 %
Acathésie, n ^{bre} total d'événements ^a	5 %	5 %	7 %	6 %	5 %
Dyskinésie, n ^{bre} total d'événements ^b	0 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Dystonie, n ^{bre} total d'événements ^c	2 %	1 %	2 %	2 %	2 %
Parkinsonisme, n ^{bre} total d'événements ^d	2 %	4 %	6 %	4 %	2 %
N ^{bre} total d'événements résiduels ^e	0 %	0 %	< 1 %	< 1 %	0 %

^a Sont inclus dans la catégorie Acathésie, n^{bre} total d'événements les termes : acathésie, hyperactivité psychomotrice.

^b Sont inclus dans la catégorie Dyskinésie, n^{bre} total d'événements les termes : dyskinésie et dyskinésie tardive.

^c Sont inclus dans la catégorie Dystonie, n^{bre} total d'événements les termes : dystonie, rigidité musculaire et spasmes musculaires.

^d Sont inclus dans la catégorie Parkinsonisme, n^{bre} total d'événements les termes : bradykinésie, trouble extrapyramidal, parkinsonisme et tremblements.

^e Est inclus dans la catégorie N^{bre} total d'événements résiduels le terme : secousses musculaires.

Toujours lors des Études 1 et 2, des données ont été recueillies de façon objective à l'aide des échelles SAS (*Simpson Angus Rating Score*) sur les symptômes extrapyramidaux, BARS (*Barnes Akathisia Global Score*) sur l'acathésie et AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Score*) sur la dyskinésie. La fréquence des variations des SEP est présentée au Tableau 3.

Tableau 3. Variation des SEP par rapport au placebo dans le cadre des Études 1 et 2 sur la schizophrénie

<i>Proportion de sujets ayant présenté une variation par rapport au départ</i>				
	Brexpiprazole (mg/jour)			
	Placebo	1 mg	2 mg	4 mg
Score total à l'échelle AIMS ^a	4 % (13/361)*	1 % (1/120)*	3 % (12/361)*	4 % (13/362)*
Score global à l'échelle BARS ^b	1 % (5/362)*	1 % (1/119)*	1 % (2/361)*	2 % (9/362)*
Score total à l'échelle SAS ^c	5 % (19/356)*	6 % (7/119)*	6 % (21/356)*	8 % (28/357)*

*n/N, où N = le nombre total de sujets pour lesquels on possédait le résultat d'un dosage effectué au début de l'étude et au moins un résultat obtenu par la suite.

n = le nombre de sujets ayant présenté une variation.

^aÉchelle des mouvements involontaires anormaux - % de variation d'une valeur initiale ≤ 1 à une valeur postérieure au départ ≥ 2

^bÉchelle d'acathésie de Barnes - % de variation d'une valeur initiale ≤ 2 à une valeur postérieure au départ > 2

^cÉchelle Simpson-Angus - % de variation d'une valeur initiale ≤ 3 à une valeur postérieure au départ > 3

Le Tableau 4 présente la fréquence rapportée d'utilisation de médicaments concomitants pour traiter les EIT liés aux symptômes extrapyramidaux, incluant l'acathésie.

Tableau 4 : Fréquence rapportée d'utilisation de médicaments concomitants pour traiter les EIT liés aux symptômes extrapyramidaux durant les Études 1 et 2 (études contrôlées de courte durée sur la schizophrénie)

Classe de médicament Nom de médicament privilegié	Brexpiprazole (mg/jour)			
	1 mg N = 120 n (%)	2 mg N = 368 n (%)	4 mg N = 364 n (%)	Placebo N = 368 n (%)
Total des patients ayant utilisé 1 ou plusieurs médicaments	5 (4,2)	23 (6,3)	34 (9,3)	19 (5,2)
Antiparkinsoniens	4 (3,3)	18 (4,9)	26 (7,1)	15 (4,1)
Bêtabloquants	1 (0,8)	8 (2,2)	11 (3,0)	6 (1,6)

Gain de poids

Le Tableau 5 présente les données sur le gain de poids à la dernière visite et le pourcentage des sujets adultes ayant montré une augmentation $\geq 7\%$ de leur poids corporel à la fin des Études 1 et 2.

Tableau 5. Variation du poids (kg) – Études 1 et 2 (jusqu’à 6 semaines)

	Placebo N = 362	1 mg/jour N = 120	2 mg/jour N = 362	4 mg/jour N = 362
<i>Variation moyenne par rapport au début de l'étude (kg) à la dernière visite</i>				
Ensemble des sujets	+0,2	+1,0	+1,2	+1,2
<i>Proportion de sujets ayant présenté une augmentation du poids corporel (kg) $\geq 7\%$, à n'importe quelle visite</i>				
	N = 368	N = 120	N = 368	N = 364
Augmentation $\geq 7\%$	4,1 % (15/362)	10,0 % (12/120)	10,5 % (38/362)	10,2 % (37/362)

Le pourcentage de sujets des Études 1 et 2 d'une durée de 6 semaines chez qui une augmentation $\geq 7\%$ du poids corporel a été observée s'élevait à 10,5 % et à 10,2 % dans les groupes traités par REXULTI à 2 et à 4 mg/jour, respectivement, alors qu'il était de 4,1 % dans le groupe placebo.

Au cours de l'Étude 3, menée à plus long terme avec répartition aléatoire et phase de sevrage, la proportion de sujets ayant connu une *augmentation* $\geq 7\%$ du poids corporel à n'importe quelle visite s'établissait à 5,2 % (5/96) dans le groupe traité par REXULTI contre 1,0 % (1/104) dans le groupe placebo. La proportion de sujets ayant connu une *diminution* $\geq 7\%$ du poids corporel à n'importe quelle visite s'établissait à 9,3 % (9/96) dans le groupe traité par REXULTI contre 15,3 % (16/104) dans le groupe placebo. Durant la phase de stabilisation de cette étude, la proportion de sujets ayant connu une *augmentation* $\geq 7\%$ du poids corporel à n'importe quelle visite s'établissait à 11,3 % (52/462), et celle ayant connu une *diminution* $\geq 7\%$ du poids corporel à n'importe quelle visite était de 3,9 % (18/462).

Lors des études de longue durée menées en mode ouvert sur la schizophrénie, la variation moyenne du poids corporel entre le début de l'étude et la dernière visite s'est établie à 1,0 kg (N = 1468). La proportion de sujets ayant connu une augmentation $\geq 7\%$ du poids corporel à n'importe quelle visite s'établissait à 17,9 % (226/1257), et celle ayant connu une diminution $\geq 7\%$ du poids corporel à n'importe quelle visite était de 8,2 % (104/1257). Le gain de poids a entraîné l'abandon du traitement par le médicament à l'étude chez 0,4 % des sujets (5/1265).

Constipation

On doit avertir les patients du risque de constipation opiniâtre lors du traitement par REXULTI. En cas de survenue d'une constipation ou d'une aggravation de celle-ci, ils doivent en informer leur médecin, étant donné qu'ils pourraient nécessiter une intervention médicale.

Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 2 %)

D'autres effets indésirables (fréquence < 2 % et supérieure à celle relevée avec le placebo) ayant été observés au cours des études cliniques contrôlées par placebo de courte durée (N = 1406 patients traités par le brexpiprazole) et de l'étude sur le traitement d'entretien de longue durée (N = 97 patients traités par le brexpiprazole) réalisées chez des sujets atteints de schizophrénie sont présentés ci-dessous. La liste qui suit ne comprend pas les effets indésirables : 1) déjà énumérés dans les tableaux précédents ou ailleurs dans la monographie, 2) peu susceptibles d'avoir été causés par le médicament, 3) trop généraux pour être informatifs, 4) dont les répercussions cliniques ont été jugées non significatives ou 5) survenus à une fréquence égale ou inférieure à celle observée chez les patients sous placebo.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :

Peu fréquents : anémie

Troubles cardiovasculaires :

Peu fréquents : bradycardie sinusale, bloc auriculoventriculaire du premier degré, palpitations

Troubles endocriniens :

Peu fréquents : hyperprolactinémie

Troubles oculaires :

Peu fréquents : vision trouble, augmentation du larmoiement, blépharospasme

Troubles gastro-intestinaux :

Peu fréquents : flatulences, sialorrhée, caries dentaires, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien

Troubles généraux et réactions au site d'administration :

Fréquents : fatigue

Peu fréquents : asthénie, pyrexie, douleur thoracique

Infections et infestations :

Fréquents : infection des voies respiratoires supérieures

Peu fréquents : bronchite, conjonctivite

Évaluations :

Peu fréquents : élévation du taux d'enzymes hépatiques, élévation du taux sanguin de triglycérides, élévation du taux sanguin de prolactine

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif :

Peu fréquents : douleur ostéomusculaire, raideur ostéomusculaire, rhabdomyolyse

Troubles du système nerveux :

Peu fréquents : activité psychomotrice

Troubles psychiatriques :

Peu fréquents : rêves étranges, bruxisme

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Peu fréquents : toux, dyspnée

Troubles vasculaires :

Peu fréquents : hypertension, hypotension orthostatique, hypotension, bouffées vasomotrices

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

Glycémie à jeun

Au cours des Études 1 et 2 de 6 semaines, la proportion de patients chez qui la glycémie à jeun a augmenté à ≥ 126 mg/dL après le début de l'étude était comparable chez les sujets traités par REXULTI et ceux ayant reçu le placebo.

Au cours de l'Étude 3, menée à plus long terme avec répartition aléatoire et phase de sevrage, 7 % des patients qui présentaient une glycémie à jeun normale au départ (N = 388) ont vu leur glycémie à jeun atteindre des valeurs élevées durant le traitement à simple insu par REXULTI ayant été administré en phase de stabilisation. Durant la phase de traitement à double insu, parmi les patients qui présentaient au départ une glycémie à jeun normale, 4,5 % de ceux faisant partie du groupe REXULTI (3/66) et aucun de ceux faisant partie du groupe placebo (0/62) ont vu leur glycémie à jeun atteindre des valeurs élevées.

Au cours des études ouvertes de longue durée sur la schizophrénie, 7 % des patients qui présentaient au départ une glycémie à jeun normale ont vu leur valeur passer de normale à élevée durant la prise de REXULTI, et 17 % des sujets qui présentaient une glycémie à jeun se situant aux limites de la normale ont vu celle-ci devenir élevée. Lorsqu'on combine les résultats, 9 % des sujets qui présentaient une glycémie à jeun de valeur normale ou limite ont vu celle-ci devenir élevée durant les études à long terme sur la schizophrénie.

Lipidémie à jeun

Lors des Études 1 et 2, la proportion de patients ayant présenté des variations d'importance clinique par rapport au départ dans les taux de cholestérol total, de cholestérol LDL et de cholestérol HDL mesurés à jeun était similaire chez les sujets sous REXULTI et les sujets sous placebo. Les proportions de sujets ayant présenté une variation de la triglycéridémie à jeun sont présentées au Tableau 6.

Tableau 6. Variation de la triglycéridémie à jeun au cours des Études 1 et 2 (jusqu'à 6 semaines)

	<i>Proportion de sujets ayant présenté une variation entre le début de l'étude et les mesures subséquentes</i>			
	Placebo	1 mg/jour	2 mg/jour	4 mg/jour
Triglycéridémie Normale à élevée (< 150 mg/dL à ≥ 200 et < 500 mg/dL)	6 % (15/253)*	10 % (7/72)*	8 % (19/232)*	10 % (22/226)*
Normale/de la limite de la normale à très élevée (< 200 mg/dL à ≥ 500 mg/dL)	0 % (0/303)*	0 % (0/94)*	0 % (0/283)*	0,4 % (1/283)*

*n/N, où N = nombre total de sujets pour lesquels on possédait le résultat d'un dosage effectué au début de l'étude et au moins un résultat obtenu par la suite.

n = nombre de sujets ayant présenté une variation.

Au cours de l'Étude 3, menée à plus long terme avec répartition aléatoire et phase de sevrage, 22 % des patients dont la triglycéridémie à jeun était normale au départ (N = 394) ont vu celle-ci passer à élevée ou à très élevée durant le traitement à simple insu par REXULTI ayant été administré en phase de stabilisation. Durant la phase de traitement à double insu, parmi les patients qui présentaient au départ une triglycéridémie à jeun normale, 7 % de ceux faisant partie du groupe REXULTI (4/57) et aucun de ceux faisant partie du groupe placebo (0/60) ont vu leur triglycéridémie à jeun atteindre des valeurs élevées.

Au cours des études ouvertes de longue durée, la cholestérolémie à jeun est passée de normale au départ à élevée par la suite chez 6 % (cholestérol total) et 3 % (cholestérol LDL) des patients traités par REXULTI, tandis qu'elle est passée de normale à basse pour le cholestérol HDL chez 20 % d'entre eux. Parmi les patients qui présentaient au départ une triglycéridémie à jeun normale, 14 % ont vu celle-ci devenir élevée, et 0,3 %, très élevée. Lorsqu'on combine les résultats, 0,5 % des sujets qui présentaient une triglycéridémie à jeun de valeur normale ou limite ont vu celle-ci devenir très élevée durant les études à long terme sur la schizophrénie.

Prolactine

Les variations moyennes par rapport au départ du taux de prolactine et la proportion de sujets ayant présenté des élévations des taux de prolactine sont présentées au Tableau 7.

Tableau 7 : Variation du taux de prolactine (ng/mL) au cours des Études 1 et 2 (jusqu'à 6 semaines)

	Placebo	1 mg/jour	2 mg/jour	4 mg/jour
<i>Variation moyenne entre le début de l'étude (ng/mL) et la dernière visite</i>				
Tous les hommes	N = 206	N = 73	N = 220	N = 208
	-1,08	-2,16	-1,36	-0,47
Toutes les femmes	N = 127	N = 41	N = 129	N = 132
	-5,57	-1,08	-1,31	-0,81
Hommes ayant un taux initial normal	N = 142	N = 40	N = 139	N = 145
	+1,36	+2,61	+2,52	+3,12
Femmes ayant un taux initial normal	N = 92	N = 29	N = 102	N = 102
	+2,55	+5,95	+7,00	+6,46
<i>Proportion de sujets ayant présenté des résultats anormaux nouvellement apparus à n'importe quel moment après le début de l'étude</i>				
Tous les hommes	N = 207	N = 73	N = 221	N = 208
> 1 x la LSN	12 %	10 %	12 %	17 %
> 2 x la LSN	5 %	3 %	3 %	0,5 %
> 3 x la LSN	2 %	0 %	0 %	2 %
Toutes les femmes	N = 127	N = 41	N = 129	N = 132
> 1 x la LSN	7 %	7 %	12 %	17 %
> 2 x la LSN	5 %	7 %	6 %	3 %
> 3 x la LSN	2 %	2 %	1 %	1 %

Au cours de l'Étude 3, menée à plus long terme avec répartition aléatoire et phase de sevrage, la variation moyenne du taux de prolactine entre le début de l'étude et la dernière visite chez les femmes s'est établie à -2,17 ng/mL dans le groupe REXULTI comparativement à -4,25 ng/mL dans le groupe placebo. Chez les hommes, la variation moyenne du taux de prolactine entre le début de l'étude et la dernière visite s'est établie à -1,73 ng/mL dans le groupe REXULTI comparativement à 1,38 ng/mL dans le groupe placebo. Chez les femmes qui présentaient au début de l'étude des résultats normaux pour le taux de prolactine, les variations moyennes à la dernière visite s'établissaient à 4,04 ng/mL dans le groupe REXULTI et à -5,95 ng/mL dans le groupe placebo; chez les hommes qui présentaient des résultats normaux au départ, les variations moyennes à la dernière visite ont été de 0,05 ng/mL dans le groupe REXULTI et de 2,61 ng/mL dans le groupe placebo. La proportion de sujets présentant des élévations des taux de prolactine > 1 x LSN chez les femmes était de 5,2 % dans le groupe REXULTI comparativement à 2,6 % dans le groupe placebo. Chez les hommes, la proportion de sujets présentant des élévations des

taux de prolactine > 1 x LSN était de 3,6 % dans le groupe REXULTI comparativement à 4,9 % dans le groupe placebo. De façon similaire, la proportion de femmes présentant des élévations des taux de prolactine > 3 x LSN était de 0,0 % dans le groupe REXULTI comparativement à 5,2 % dans le groupe placebo. La proportion d'hommes présentant des élévations des taux de prolactine > 3 x LSN était de 0,0 % dans le groupe REXULTI comparativement à 3,2 % dans le groupe placebo.

Au cours des études ouvertes de longue durée sur la schizophrénie, la variation moyenne du taux de prolactine entre le début de l'étude et la dernière visite s'est établie à 2,78 ng/mL chez les femmes et à 0,60 ng/mL chez les hommes dans le groupe REXULTI. La proportion de sujets présentant des élévations des taux de prolactine > 1 x LSN était de 17,5 % chez les femmes et de 14 % chez les hommes dans le groupe REXULTI, tandis que des élévations des taux de prolactine > 3 x LSN ont été relevées chez 4,1 % des femmes et chez 1,7 % des hommes.

Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les antipsychotiques atypiques, dont REXULTI, 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 REXULTI avec prudence.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

REXULTI est principalement métabolisé par les isoenzymes 3A4 et 2D6 du cytochrome P450 (CYP3A4 et CYP2D6).

REXULTI doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré en association avec des médicaments dont on sait qu'ils allongent l'intervalle QTc ou qu'ils entraînent des déséquilibres électrolytiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Intervalle QT).

Interactions médicament-médicament

Effets potentiels d'autres médicaments sur REXULTI

L'ajustement de la dose de REXULTI est recommandé chez les patients qui sont connus pour être des métaboliseurs lents des substrats de la CYP2D6 et ceux qui prennent en concomitance des inhibiteurs de la CYP3A4 ou de la CYP2D6 ou encore des inducteurs puissants de la CYP3A4 (Tableau 8). En cas d'abandon du médicament concomitant, il faut régler la posologie de REXULTI à sa dose d'origine. En cas d'abandon de l'inducteur de la CYP3A4 concomitant, il faut réduire la dose de REXULTI sur une période de 1 à 2 semaines jusqu'à l'atteinte de sa dose d'origine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

Tableau 8 Résumé de l'effet de médicaments administrés en concomitance sur l'exposition à REXULTI (brexpiprazole) chez des sujets en bonne santé

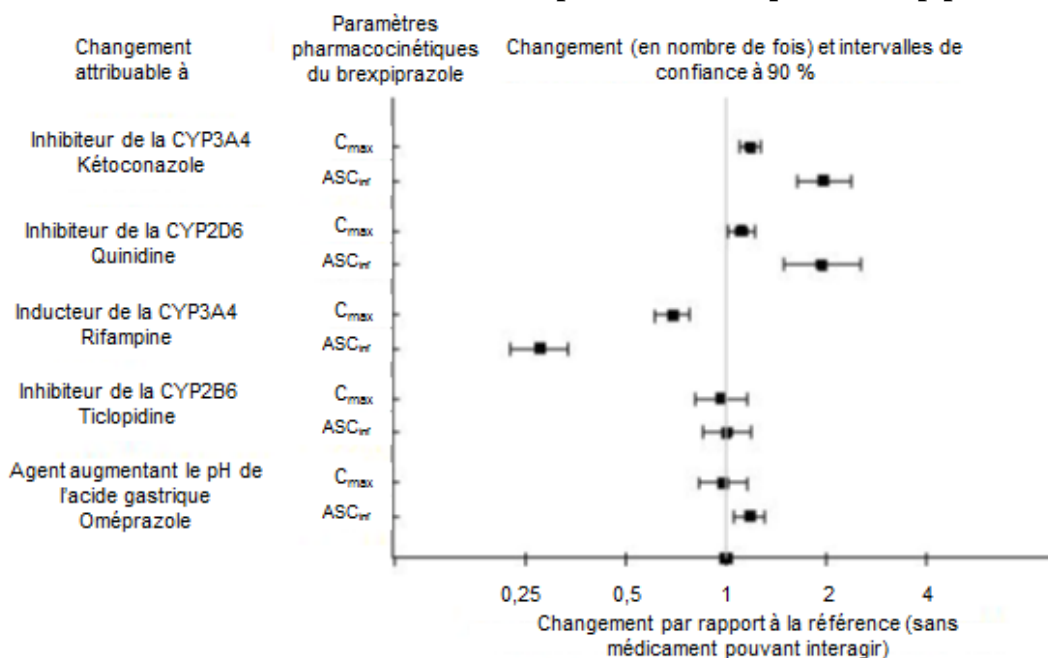
Médicament administré en concomitance	Réf.	Posologie Commentaire clinique		Effet sur la pharmacocinétique de REXULTI		Recommandation
		Médicament administré en concomitance	REXULTI	C _{max}	ASC	
Kétoconazole, (inhibiteur puissant de la CYP3A4*)	EC	200 mg deux fois par jour durant 7 jours	Dose unique de 2 mg	Pas de changement	Augmentation de 97 %	Administrer la moitié de la dose habituelle de REXULTI
Quinidine (inhibiteur puissant de la CYP2D6)	EC	324 mg une fois par jour durant 7 jours	Dose unique de 2 mg	Pas de changement	Augmentation de 94 %	Administrer la moitié de la dose habituelle de REXULTI
Ticlopidine (inhibiteur puissant de la CYP2B6)	EC	250 mg deux fois par jour durant 7 jours	Dose unique de 2 mg	Pas de changement	Pas de changement	Aucun ajustement nécessaire de la dose de REXULTI
Rifampine (inducteur puissant de la CYP3A4)	EC	600 mg deux fois par jour durant 12 jours	Dose unique de 4 mg	Diminution de 31 %	Diminution de 73 %	Doubler la dose habituelle de REXULTI en 1 à 2 semaines, ajuster au besoin d'après la réponse clinique
Oméprazole (modificateurs du pH de l'acide gastrique)	EC	40 mg une fois par jour durant 5 jours	Dose unique de 4 mg	Pas de changement	Pas de changement	Aucun ajustement nécessaire de la dose de REXULTI

Légende : EC = essai clinique

*Les inhibiteurs faibles et modérés de la CYP3A4 (érythromycine, jus de pamplemousse) n'ont pas été étudiés.

Les effets d'autres médicaments sur l'exposition au brexpiprazole sont résumés à la Figure 1.

Figure 1 : Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du brexpiprazole*



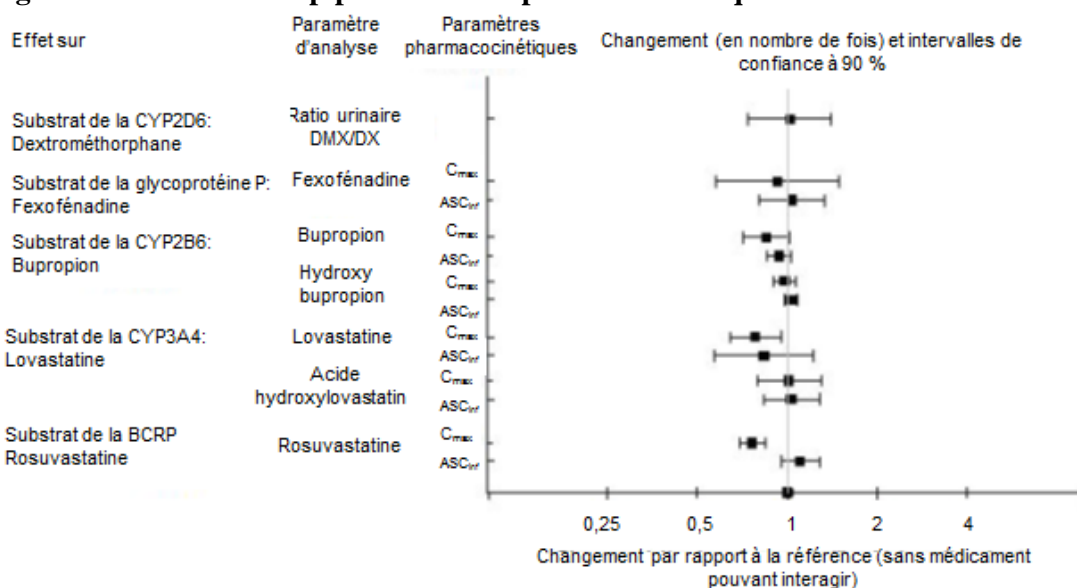
*voir aussi l'incidence sur les recommandations posologiques dans le Tableau 8 ci-dessus.

Effets potentiels de REXULTI sur d'autres médicaments

Les résultats d'études in vitro portent à croire que REXULTI est peu susceptible de causer des interactions pharmacocinétiques d'importance clinique avec les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450. Les études cliniques ont démontré que le brexpiprazole administré par voie orale (à raison de 2 mg/jour pendant 5 jours) n'a aucun effet sur le métabolisme de doses uniques de dextrométhorphan (un substrat de la CYP2D6), de lovastatine (un substrat de la CYP3A4) ou de bupropion (un substrat de la CYP2B6). REXULTI n'a pas modifié l'absorption de doses uniques de médicaments qui sont des substrats des transporteurs de la BCRP (rosuvastatine) et de la glycoprotéine P (fexofénadine). Aucun ajustement de la dose des substrats de la CYP2D6, de la CYP3A4, de la CYP2B6, de la BCRP et de la glycoprotéine P n'est requis en cas d'administration concomitante avec REXULTI.

Les effets du brexpiprazole sur l'exposition à d'autres médicaments sont résumés à la Figure 2.

Figure 2 : Effets du brexpiprazole sur la pharmacocinétique d'autres médicaments



Interactions médicament-aliment

REXULTI peut être administré avec ou sans aliments.

Interactions médicament-plante médicinale

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

Interactions du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

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

Interactions du médicament sur le mode de vie

Alcool/produits agissant sur le SNC

Étant donné que le brexpiprazole agit principalement sur le SNC, comme c'est le cas pour la plupart des médicaments psychoactifs, il faut éviter l'association de REXULTI et d'alcool ou de tout autre produit agissant sur le SNC et dont les effets indésirables, comme la sédation, se superposent.

Tabagisme

Selon des études utilisant des enzymes hépatiques humaines in vitro, le brexpiprazole n'est pas un substrat de la CYP1A2.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

Tableau 9. Dose et ajustement posologique

Dose initiale	Dose recommandée	Dose maximale
1 mg/jour	2 à 4 mg/jour	4 mg/jour

La posologie initiale recommandée de REXULTI est de 1 mg, administré 1 fois par jour, du 1^{er} au 4^e jour, par voie orale avec ou sans aliments.

La posologie cible recommandée de REXULTI est de 2 mg à 4 mg, 1 fois par jour. Lors des essais cliniques, la dose a été augmentée graduellement à 2 mg, 1 fois par jour, du 5^e au 7^e jour, puis à 4 mg le 8^e jour, selon la réponse clinique du patient et la tolérabilité du médicament. La dose quotidienne maximale recommandée est de 4 mg. Il faut réévaluer périodiquement s'il convient de poursuivre le traitement et si sa posologie est appropriée.

Les patients doivent être traités à la dose efficace la plus faible qui procure une réponse clinique et une tolérabilité optimales.

Considérations posologiques

Atteinte hépatique : Chez les patients atteints de schizophrénie qui présentent une insuffisance hépatique modérée à grave (score de Child-Pugh ≥ 7), la dose maximale recommandée est de 3 mg, 1 fois par jour.

Atteinte rénale : Chez les patients atteints de schizophrénie qui présentent une insuffisance rénale modérée à grave ou terminale (clairance de la créatinine [CLcr] < 60 mL/minute), la dose maximale recommandée est de 3 mg, 1 fois par jour.

Isoenzymes CYP : L'ajustement de la dose de REXULTI est recommandé chez les patients qui sont connus pour être des métaboliseurs lents des substrats de l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6) et ceux qui prennent en concomitance des inhibiteurs de la CYP3A4 ou de la CYP2D6 ou encore des inducteurs puissants de la CYP3A4 (voir le Tableau 10). En cas d'abandon du médicament concomitant, il faut régler la posologie de REXULTI à sa dose d'origine. En cas d'abandon de l'inducteur de la CYP3A4 concomitant, il faut réduire la dose de REXULTI sur une période de 1 à 2 semaines jusqu'à l'atteinte de sa dose d'origine.

Tableau 10 : Ajustement posologique de REXULTI chez les métaboliseurs lents des substrats de la CYP2D6 et lors de l'emploi concomitant d'inhibiteurs de la CYP3A4 et de la CYP2D6 ou d'inducteurs de la CYP3A4

Facteurs	Posologie ajustée de REXULTI
Métaboliseurs lents des substrats de la CYP2D6	
Métaboliseurs lents des substrats de la CYP2D6 connus	Administer la moitié de la dose habituelle
Métaboliseurs lents des substrats de la CYP2D6 connus qui prennent également des inhibiteurs puissants/modérés de la CYP3A4	Administer le quart de la dose habituelle
Patients qui prennent des inhibiteurs de la CYP2D6 ou des inhibiteurs de la CYP3A4	
Inhibiteurs puissants de la CYP2D6	Administer la moitié de la dose habituelle
Inhibiteurs puissants de la CYP3A4	Administer la moitié de la dose habituelle
Inhibiteurs puissants/modérés de la CYP2D6 en concomitance avec des inhibiteurs puissants/modérés de la CYP3A4	Administer le quart de la dose habituelle
Patients qui prennent des inducteurs de la CYP3A4	
Inducteurs puissants de la CYP3A4	Doubler la dose habituelle en 1 à 2 semaines

Personnes âgées : L'innocuité et l'efficacité de REXULTI n'ont pas été établies chez les patients de 65 ans et plus. Il faut administrer REXULTI avec prudence aux patients âgés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées). REXULTI n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Encadré des mises en garde et précautions importantes et Populations particulières).

Dose oubliée

Si le patient oublie une dose, il doit la prendre le plus vite possible à moins qu'il ne soit bientôt l'heure de prendre la dose suivante. Il ne doit jamais prendre une double dose.

Administration

REXULTI peut être pris avec ou sans aliments, une fois par jour.

Remplacement d'un autre antipsychotique

Aucune donnée n'a été recueillie systématiquement pour étudier de façon précise le remplacement d'autres antipsychotiques par REXULTI chez les patients atteints de schizophrénie ou l'administration concomitante de REXULTI avec d'autres antipsychotiques. Bien que l'arrêt immédiat du premier antipsychotique soit acceptable chez certains patients atteints de schizophrénie, 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.

SURDOSAGE

Les données d'études cliniques sur le surdosage par REXULTI chez l'humain sont limitées. La surveillance par ECG est recommandée en cas de surdosage.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le mode d'action du brexpiprazole dans le traitement de la schizophrénie demeure inconnu. L'efficacité du brexpiprazole pourrait faire intervenir la combinaison d'une activité agoniste partielle sur le récepteur 5-HT_{1A} de la sérotonine et le récepteur D₂ de la dopamine et d'une activité antagoniste sur le récepteur 5-HT_{2A} de la sérotonine. On ne connaît pas la pertinence clinique des interactions entre ces récepteurs et le brexpiprazole.

Pharmacodynamie

Le brexpiprazole montre une grande affinité (exprimée en valeurs de Ki) pour les récepteurs de la sérotonine 5HT_{1A} (0,12 nM), 5HT_{2A} (0,47 nM) et 5HT_{2B} (1,88 nM), les récepteurs de la dopamine D₂ (0,3 nM) et D₃ (1,14 nM), et les récepteurs noradrénergiques α_{1A} (3,78 nM), α_{1B} (0,17 nM), α_{1D} (2,60 nM) et α_{2C} (0,59 nM).

Le brexpiprazole montre une affinité modérée pour les récepteurs de la dopamine D₄ (6,3 nM), les récepteurs de la sérotonine 5-HT_{7A} (9,48 nM), les récepteurs noradrénergiques α_{2A} (15 nM) et α_{2B} (17 nM) et les récepteurs histaminiques H₁ (19 nM); il montre une faible affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1B} (32 nM) et 5-HT_{2C} (33 nM) (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Le brexpiprazole est un agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1A}, D₂ et D₃ et un antagoniste des récepteurs 5HT_{2A}, 5HT_{2B}, 5HT₇, α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} et α_{2C} .

Électrophysiologie cardiaque : Dans le cadre d'une étude d'évaluation électrocardiographique multicentrique, menée à double insu et contrôlée par placebo et témoins positifs, avec répartition aléatoire, groupes parallèles et administration de doses multiples, des sujets atteints de schizophrénie ou d'un trouble schizoaffectif ont reçu un traitement par le brexpiprazole à la dose thérapeutique de 4 mg/jour ou à la dose suprathérapeutique de 12 mg/jour pendant 11 jours. Le 11^e jour, la variation moyenne maximale par rapport à la valeur initiale, corrigée en fonction du placebo, de l'intervalle QTcI était de 8,3 ms (IC à 90 %; 3,7, 12,9) 6 heures après l'administration dans le groupe brexpiprazole à 4 mg/jour (N = 62) et de 3,1 ms (IC à 90 %; -1,7, 8,0) 4 heures après l'administration dans le groupe brexpiprazole à 12 mg/jour (N = 53). On n'a pas observé de lien apparent entre l'exposition et la réponse au traitement.

Les analyses de sous-groupe donnent à penser que l'allongement de l'intervalle QTc était plus grand chez les sujets féminins que chez les sujets masculins. Dans le groupe brexpiprazole à

4 mg/jour, la variation moyenne maximale par rapport à la valeur initiale, corrigée en fonction du placebo, de l'intervalle QTcI était de 5,2 ms (IC à 90 %; 1,5, 8,9) chez les hommes (N = 48) et de 15,0 ms (IC à 90 %; 7,7, 22,3) chez les femmes (N = 14) 6 heures après l'administration. Dans le groupe brexpiprazole à 12 mg/jour, la variation moyenne maximale par rapport à la valeur initiale, corrigée en fonction du placebo, de l'intervalle QTcI était de 2,9 ms (IC à 90 %; -1,2, 6,9) chez les hommes (N = 40) 12 heures après l'administration, et de 10,4 ms (IC à 90 %; 2,7, 18,2) chez les femmes (N = 13) 24 heures après l'administration. La diminution de la puissance statistique figure parmi les lacunes des analyses de sous-groupe en fonction du sexe.

Le traitement par le brexpiprazole à 4 mg/jour n'a pas eu d'effet sur la fréquence cardiaque; toutefois, le traitement par le brexpiprazole à 12 mg/jour a été associé à une augmentation de la fréquence cardiaque, la différence moyenne maximale par rapport au placebo s'établissant à 4,8 bpm (IC à 90 %; 1,9, 7,7) après 2 heures.

Pharmacocinétique

Absorption

Suivant l'administration de doses uniques de REXULTI en comprimés, les concentrations plasmatiques maximales du brexpiprazole ont été atteintes en moins de 4 heures; la biodisponibilité orale absolue était de 95 %. Les concentrations de brexpiprazole à l'état d'équilibre ont été atteintes en l'espace de 10 à 12 jours après l'administration du médicament. REXULTI peut être administré avec ou sans aliments. L'administration d'un comprimé REXULTI dosé à 4 mg au cours d'un repas ordinaire riche en matières grasses n'a pas modifié de façon significative la C_{max} ou l'ASC du brexpiprazole. Après l'administration de doses uniques ou multiples de brexpiprazole à raison de 1 fois par jour, l'exposition au médicament (C_{max} et ASC) a augmenté proportionnellement à la dose administrée. Des études in vitro menées sur le brexpiprazole n'ont pas permis de montrer que le médicament est un substrat des transporteurs d'efflux tels que MDR1 (P-gp) et BCRP.

Distribution

Le volume de distribution du brexpiprazole après l'administration du médicament par voie intraveineuse est élevé ($1,56 \pm 0,42$ L/kg), ce qui est le signe d'une distribution extravasculaire. Le brexpiprazole se lie fortement aux protéines plasmatiques (à plus de 99 %), notamment à l'albumine sérique et à l'alpha-1-glycoprotéine acide, et sa liaison aux protéines n'est pas modifiée par l'insuffisance rénale ou hépatique. D'après les résultats d'études in vitro, la liaison du brexpiprazole aux protéines n'est pas influencée par la warfarine, le diazépam, ni la digitoxine.

Métabolisme

Selon des études sur le métabolisme in vitro du brexpiprazole au cours desquelles des isoenzymes humaines recombinantes du cytochrome P450 (CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4) ont été utilisées, le métabolisme du brexpiprazole s'effectue principalement sous la médiation des isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6. D'après des données in vitro, le brexpiprazole n'inhibe que faiblement, voire pas du tout les isoenzymes du cytochrome P450.

In vivo, le brexpiprazole est principalement métabolisé par les isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6. Après l'administration de doses uniques et multiples, le brexpiprazole et son principal métabolite, le DM-3411, étaient les entités médicamenteuses prédominantes dans la circulation générale. À l'état d'équilibre, le DM-3411 représentait de 23 à 48 % de l'exposition plasmatique au brexpiprazole (ASC). On estime que le DM-3411 ne contribue pas aux effets thérapeutiques du brexpiprazole.

Excrétion

Après l'administration par voie orale d'une dose unique de brexpiprazole marqué au carbone 14, environ 25 % de la dose radioactive administrée a été retrouvée dans l'urine et 46 % dans les fèces. Moins de 1 % du brexpiprazole a été excrété sous forme inchangée dans l'urine, et approximativement 14 % de la dose administrée par voie orale a été récupérée sous forme inchangée dans les fèces. La clairance orale apparente du comprimé oral de brexpiprazole après son administration unique quotidienne est de 19,8 (\pm 11,4) mL/h/kg. Après plusieurs administrations quotidiennes du médicament, la demi-vie d'élimination terminale du brexpiprazole est de 91,4 heures, alors que celle de son principal métabolite, le DM-3411, s'établit à 85,7 heures.

Populations et situations particulières

Personnes âgées : Les études cliniques visant à évaluer l'efficacité de REXULTI ne comportaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse au médicament est différente de celle des sujets plus jeunes. De façon générale, la détermination de la dose convenant aux patients âgés exige de la prudence. On doit habituellement amorcer le traitement au moyen de la plus faible dose de la gamme posologique et tenir compte de la fréquence accrue d'altération des fonctions hépatique, rénale et cardiaque et de la présence d'affections et de traitements concomitants.

L'emploi des antipsychotiques entraîne une hausse du risque de décès chez des patients âgés traités contre une psychose liée à la démence. REXULTI n'est pas approuvé dans le traitement des patients atteints d'une psychose liée à la démence (voir Encadré des mises en garde et précautions importantes).

Métaboliseurs lents des substrats de la CYP2D6 : D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, les métaboliseurs lents des substrats de la CYP2D6 montraient une exposition au brexpiprazole (ASC τ) 47 % supérieure à celle des métaboliseurs rapides. Il est recommandé de réduire la dose à la moitié de la dose d'entretien chez les sujets reconnus pour être des métaboliseurs lents des substrats de la CYP2D6.

Âge/sexe : Après l'administration d'une dose unique de brexpiprazole (2 mg), l'exposition générale au médicament (C_{max} et ASC) observée chez les sujets âgés (plus de 65 ans) était comparable à celle des sujets adultes (âgés de 18 à 45 ans) et environ 40 à 50 % plus élevée chez les femmes que chez les hommes. L'évaluation des paramètres pharmacocinétiques au sein de diverses populations a permis d'établir que l'âge et le sexe constituent des covariables significatives sur le plan statistique qui modifient la pharmacocinétique du brexpiprazole, mais que ces effets n'ont pas été jugés pertinents sur le plan clinique. Aucun ajustement de la dose de REXULTI fondé sur l'âge ou le sexe du patient n'est requis (voir MISES EN GARDE ET

PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

Race : Bien qu'aucune étude pharmacocinétique n'ait été menée pour évaluer les effets de la race sur le devenir du brexpiprazole, l'évaluation pharmacocinétique de population n'a pas révélé de différence cliniquement significative entre les races quant à la pharmacocinétique du brexpiprazole. Aucun ajustement de la dose de REXULTI fondé sur la race du patient n'est requis.

Insuffisance hépatique : Chez des sujets présentant divers degrés d'insuffisance hépatique (classes A, B et C de Child-Pugh; N = 22), l'ASC du brexpiprazole à prise orale (à raison d'une dose unique de 2 mg) était augmentée de 24 % chez les sujets qui avaient une insuffisance hépatique légère, de 60 % chez les sujets qui avaient une insuffisance hépatique modérée, et de 8 % chez les sujets qui avaient une insuffisance hépatique grave comparativement à celle de témoins en bonne santé appariés. Des considérations posologiques particulières sont recommandées pour les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques, Insuffisance hépatique).

Insuffisance rénale : Chez les sujets qui présentent une insuffisance rénale grave (CLcr < 30 mL/min; N = 10), l'ASC du brexpiprazole administré par voie orale (dose unique de 2 mg) a augmenté de 68 % comparativement à celle de sujets en bonne santé appariés, et sa C_{max} est demeurée inchangée. Chez les patients atteints de schizophrénie qui présentent une insuffisance rénale modérée, grave ou terminale, la dose maximale recommandée est de 3 mg, 1 fois par jour (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques, Insuffisance rénale).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les comprimés REXULTI entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F).

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Garder hors de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

REXULTI est offert en flacons de 30 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés. Les comprimés REXULTI sont offerts dans les teneurs suivantes :

Tableau 11 : Présentation des comprimés REXULTI

Teneur du comprimé	Couleur et forme du comprimé	Inscriptions figurant sur le comprimé
0,25 mg	Brun pâle, pelliculé Rond, légèrement convexe et à bords biseautés	« BRX » et « 0.25 »
0,5 mg	Orange pâle, pelliculé Rond, légèrement convexe et à bords biseautés	« BRX » et « 0.5 »
1 mg	Jaune pâle, pelliculé Rond, légèrement convexe et à bords biseautés	« BRX » et « 1 »
2 mg	Vert pâle, pelliculé Rond, légèrement convexe et à bords biseautés	« BRX » et « 2 »
3 mg	Violet pâle, pelliculé Rond, légèrement convexe et à bords biseautés	« BRX » et « 3 »
4 mg	Blanc, pelliculé Rond, légèrement convexe et à bords biseautés	« BRX » et « 4 »

REXULTI renferme les ingrédients inactifs suivants : lactose monohydraté, amidon de maïs, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose à faible substitution, stéarate de magnésium, hypromellose et talc.

Colorants : dioxyde de titane, oxyde de fer jaune (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg), oxyde de fer rouge (0,25 mg, 0,5 mg, 3 mg) et oxyde ferrosoferrique (0,25 mg, 2 mg, 3 mg).

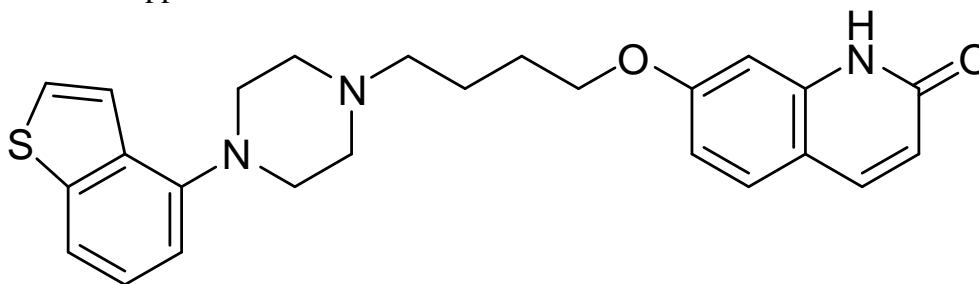
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	brexpiprazole
Nom chimique :	7-{4-[4-(1-benzothiophén-4-yl)pipérazin-1-yl]butoxy}quinoléin-2(1H)-one
Formule moléculaire :	C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₂ S
Masse moléculaire :	433,57 g/mol.

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le brexpiprazole est formé de cristaux ou de poudres cristallines non hygroscopiques, de couleur blanc à blanc cassé, dont le point de fusion se situe à 183 °C (décomposition). Le brexpiprazole est un composé faiblement basique ayant un pKa de 7,8. Il est pratiquement insoluble dans l'eau, et la solubilité de la substance médicamenteuse à un pH de 2 est de 0,56 mg/mL, à un pH de 4 est de 0,13 mg/mL et à un pH de 6 est de 0,0020 mg/mL.

ÉTUDES CLINIQUES

L'efficacité de REXULTI dans le traitement des adultes atteints de schizophrénie a été démontrée au cours de deux études cliniques de 6 semaines, à doses fixes, contrôlées par placebo et menées à double insu avec répartition aléatoire et d'une étude menée à plus long terme avec répartition aléatoire et phase de sevrage, réalisées chez des sujets qui satisfaisaient aux critères du DSM-IV-TR relatifs à la schizophrénie et qui présentaient une exacerbation aiguë des symptômes psychotiques. Son efficacité a également été évaluée dans le cadre d'un essai clinique de 6 semaines, à doses flexibles, mené à double insu après répartition aléatoire, et contrôlé par placebo et par traitement de référence actif.

Lors de deux études à doses fixes, l'Étude 231 (désignée ci-après « Étude 1 ») et l'Étude 230 (désignée ci-après « Étude 2 »), les sujets ont été répartis aléatoirement pour recevoir REXULTI à raison de 2 ou de 4 mg, 1 fois par jour, ou un placebo. Les sujets des groupes REXULTI ont entrepris leur traitement à raison de 1 mg administré 1 fois par jour, du 1^{er} au 4^e jour. La dose de REXULTI est ensuite passée à 2 mg du 5^e au 7^e jour. Au cours des 5 semaines suivantes, soit la dose a été maintenue à 2 mg 1 fois par jour soit elle a été augmentée à 4 mg 1 fois par jour, selon la répartition des traitements.

Dans les deux études, le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était la variation du score PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) total entre le début de l'étude et la 6^e semaine. L'échelle PANSS est composée de 30 domaines visant à évaluer les symptômes positifs de la schizophrénie (7 domaines), les symptômes négatifs de la schizophrénie (7 domaines), ainsi que la psychopathologie générale (16 domaines), notés individuellement sur une échelle de 1 (absence de symptômes) à 7 (symptômes extrêmes); le score total à l'échelle PANSS se situe entre 30 (meilleur score) et 210 (pire score). Le paramètre d'évaluation secondaire clé des deux études était la variation entre le début de l'étude et la 6^e semaine du score total à l'échelle CGI-S (*Clinical Global Impression Severity of Illness Scale*), une échelle validée d'évaluation par le clinicien mesurant l'état pathologique actuel du sujet ainsi que son état clinique général sur une échelle de 1 (normal, aucunement malade) à 7 points (extrêmement malade).

Dans l'Étude 1, REXULTI s'est révélé supérieur au placebo (N = 178) aux deux doses évaluées, soit 2 mg/jour (N = 180) et 4 mg/jour (N = 178), pour ce qui est du paramètre d'évaluation principal (score total à l'échelle PANSS) et du paramètre secondaire clé (score total à l'échelle CGI-S).

Dans l'Étude 2, REXULTI s'est révélé supérieur au placebo (N = 180) à la dose de 4 mg/jour (N = 181), mais pas à la dose de 2 mg/jour (N = 179), pour ce qui est du paramètre d'évaluation principal (score total à l'échelle PANSS).

L'examen de sous-groupes de la population constitués en fonction de l'âge, du sexe et de la race n'a laissé croire à aucune différence dans la réponse au traitement.

Dans l'étude de 6 semaines à doses flexibles (Étude 14644A), REXULTI administré à des doses se situant entre 2 et 4 mg/jour (N = 150) ne s'est pas révélé supérieur au placebo (N = 159) pour ce qui est du paramètre d'évaluation principal, soit les variations moyennes du score total à

l'échelle PANSS à la 6^e semaine; toutefois, le traitement de référence actif (N = 150) a confirmé la sensibilité de l'essai.

L'Étude 3, menée à plus long terme, était une étude avec répartition aléatoire et phase de sevrage, à double insu et contrôlée par placebo ayant pour but d'évaluer l'efficacité de REXULTI (administré à une dose allant de 1 à 4 mg/jour) chez des adultes atteints de schizophrénie présentant une exacerbation aiguë des symptômes psychotiques au moment de leur admission à l'étude, qui ont répondu au critère de maintien de la stabilité pendant au moins 12 semaines durant le traitement à simple insu par REXULTI (administré à des doses flexibles de 1 à 4 mg/jour), et qui ont ensuite fait l'objet d'une répartition aléatoire à l'issue de laquelle ils ont continué de prendre le brexpiprazole à la même dose ou sont passés à un placebo, pour une période allant jusqu'à 52 semaines. Le paramètre d'évaluation principal était le temps écoulé avant l'exacerbation des symptômes psychotiques ou la rechute imminente; le paramètre d'évaluation secondaire clé était le pourcentage de sujets présentant une exacerbation des symptômes psychotiques ou une rechute imminente.

Une analyse intérimaire prédéterminée, menée après la survenue de 50 % des événements planifiés dans le calcul de la puissance, a permis de démontrer que le temps écoulé avant une rechute était significativement plus long sur le plan statistique chez les sujets du groupe REXULTI que chez les sujets sous placebo. On a par la suite mis fin à l'étude de façon prématurée en raison de l'efficacité démontrée. L'analyse finale a révélé que le temps écoulé avant la rechute était significativement plus long sur le plan statistique chez les patients traités par REXULTI (N = 96) que chez les patients ayant reçu le placebo (N = 104). Le temps écoulé avant la rechute imminente était significativement plus long sur le plan statistique dans le groupe traité par le brexpiprazole que dans le groupe placebo dans les deux analyses (intérimaire : $p = 0,0008$; finale : $p < 0,0001$; test de Mantel-Haenzel). Selon l'analyse finale, le rapport des risques instantanés d'après le modèle des risques proportionnels de Cox relatif à la comparaison entre le placebo et le brexpiprazole s'établissait à 3,420 (IC à 95 % : 1,825, 6,411). Par conséquent, les sujets du groupe placebo étaient exposés à un risque de 3,4 fois plus élevé de présenter une rechute imminente que les sujets du groupe brexpiprazole.

La fréquence du paramètre secondaire clé, soit la proportion de sujets ayant satisfait au critère d'imminence d'une rechute, était significativement moindre sur le plan statistique dans le groupe REXULTI que dans le groupe placebo (13,5 % vs 38,5 %, $p < 0,0001$).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le brexpiprazole possède un profil de liaison aux récepteurs de vaste étendue, démontrant qu'il a une affinité élevée ($K_i < 5$ nM) pour de nombreux récepteurs monoaminergiques, notamment les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} et 5-HT_{2B}, les récepteurs dopaminergiques D₂ et D₃, ainsi que les récepteurs noradrénergiques α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} et α_{2C} . Le brexpiprazole a une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D₄, sérotoninergiques 5-HT_{7A}, noradrénergiques α_{2A} et α_{2B} et histaminiques H₁ et une faible affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1B} et 5-HT_{2C}. Bien que les constantes d'affinité n'aient pas été déterminées, l'occupation des

récepteurs muscariniques M₁ (64 %), du transporteur de la dopamine (90 %) et du transporteur de la sérotonine (65 %) a été démontrée avec le brexpiprazole (à 10 µM).

Le brexpiprazole est un agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1A}, D₂ et D₃ et un antagoniste des récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT₇, α_{1A}, α_{1B}, α_{1D} et α_{2C}. Au cours d'études précliniques, la relation entre le taux d'occupation des récepteurs en fonction de la dose et de l'effet et l'exposition cérébrale/plasmatique au médicament a été déterminée in vivo ou ex vivo pour les récepteurs D₂/D₃, 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A} et 5-HT₇, de même que pour le transporteur de la sérotonine. Les résultats obtenus concordent avec les affinités de liaison relatives et indiquent que le brexpiprazole exerce une activité sur plusieurs cibles dans le système nerveux central (SNC) lorsque l'exposition plasmatique au médicament se situe dans la plage thérapeutique.

In vitro, il a été démontré que le brexpiprazole inhibe le recaptage de la noradréline et celui de la sérotonine dans des synaptosomes préparés à partir de tissu cérébral de rat. Le brexpiprazole a aussi inhibé l'activité de l'enzyme monoamine-oxydase B (MAO-B) dans des extraits de foie de rat.

Pharmacologie de l'innocuité pour le système nerveux central : Lors d'études pharmacologiques d'innocuité, le brexpiprazole a entraîné un effet de dépression sur le SNC qui était lié à l'effet pharmacologique amplifié du composé. Le brexpiprazole a provoqué une diminution de la température corporelle lors d'études sur la toxicité de doses répétées à des doses ≥ 30 mg/kg chez le rat, le singe et le chien (voir TOXICOLOGIE).

Pharmacologie de l'innocuité pour le système cardiovasculaire : Une baisse de la tension artérielle et un allongement des intervalles QT et QTc d'importance significative ont été relevés chez le chien conscient au cours d'une étude de télémétrie, au 1^{er} jour de l'étude sur la toxicité de doses répétées comportant l'administration de doses ≥ 3 mg/kg réalisée chez le singe, ainsi que lors de l'étude sur la toxicité juvénile effectuée chez le chien (15 et 24 fois la dose maximale recommandée chez l'humain d'après la surface en mg/m², respectivement). Chez le chien conscient durant l'étude de télémétrie (N = 4), le brexpiprazole a été administré en doses orales séquentielles de 0 (excipient), 1, 3, 10 et 30 mg/kg à des intervalles de 7 à 8 jours. Le brexpiprazole à 10 mg/kg et à 30 mg/kg a provoqué des allongements de l'intervalle QTc et des prolongations de la durée de l'intervalle QRS statistiquement significatifs comparativement au groupe témoin ayant reçu l'excipient.

Chez le chien anesthésié (N = 4) en état d'hypertension induit par la phényléphrine, les perfusions intraveineuses de brexpiprazole ont été associées à des baisses statistiquement significatives de la tension artérielle systolique et diastolique aux doses de 0,3 mg/kg et de 3 mg/kg, ainsi qu'à une diminution de la fréquence cardiaque à la dose de 3 mg/kg. L'effet du brexpiprazole sur la tension artérielle pourrait être attribuable à un blocage des récepteurs α₁-adrénergiques dans les vaisseaux sanguins périphériques, ce qui concorde avec le profil pharmacologique du composé.

Dans les cellules ovariennes de hamster chinois CHO-K1 exprimant la sous-unité alpha du canal potassique IKr humain, le brexpiprazole a provoqué une suppression statistiquement significative et dépendante de la concentration des courants hERG à des concentrations se situant entre 0,01 et

1 µM, la CI₅₀ s'établissant à 0,117 µM (51 ng/mL).

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Au cours d'études sur la toxicité de doses uniques de brexpiprazole administrées par voie orale (gavage), la dose létale minimale s'établissait à > 1000 et à 300 mg/kg, respectivement, chez le rat Sprague-Dawley (SD) mâle et femelle, et à > 100 mg/kg chez le macaque de Buffon mâle et femelle. Aux doses de 1000 et de 300 mg/kg, les signes cliniques observés chez les rats mâles et femelles comprenaient l'hypoactivité, la fermeture des yeux ou la fermeture incomplète de la paupière, le regard fixe, le larmolement, la posture anormale et l'hypothermie. Chez les singes, les signes cliniques observés comprenaient la somnolence, la fermeture partielle des yeux, l'accroupissement ou la position couchée, le tremblement des membres, la diminution du mouvement et la baisse de la température corporelle.

Toxicité de doses répétées

Au cours d'une étude de toxicité de doses répétées menée chez le rat à des doses orales de 0, 3, 10, 30 et 100 mg/kg/jour, d'une durée de 26 semaines, la dose sans effet nocif observé (DSENO) a été de 3 mg/kg (7 fois la dose maximale recommandée chez l'humain d'après la surface en mg/m²). Les signes cliniques observés aux doses de 30 et de 100 mg/kg comprenaient la dépression du SNC, l'hypoactivité, l'hypothermie, la gynécomastie, la galactorrhée et l'élévation des taux sanguins d'aspartate aminotransférase et de gamma-globuline, de même que la diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire. À la dose de 3 mg/kg, le poids des rates a augmenté comparativement au groupe témoin. Les observations histopathologiques importantes étaient l'atrophie de l'utérus, du thymus et de l'hypophyse, et l'hypertrophie des surrénales aux doses ≥ 10 mg/kg.

Lors d'études de toxicité de doses répétées menées chez le macaque de Buffon à des doses orales de 0, 1, 3 et 30 mg/kg/jour, d'une durée de 13 et de 39 semaines, la DSENO a été de 1 mg/kg (5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) chez les animaux des deux sexes. Les animaux traités à des doses ≥ 3 mg/kg ont présenté une dépression du SNC, une baisse de la tension artérielle, une baisse du nombre de leucocytes et de réticulocytes, de même qu'une hausse des taux sanguins de cholestérol et de phospholipides. L'observation histopathologique importante était la mort liée aux hémorragies gastro-intestinales et aux ulcères du tube digestif à la dose de 30 mg/kg.

Toxicité juvénile de doses répétées

Au cours d'une étude de toxicité de doses répétées menée chez de jeunes rats à des doses orales de 0, 3, 10 et 20 mg/kg/jour, d'une durée de 8 semaines, la DSENO s'est établie à < 3 mg/kg (7 fois la dose maximale recommandée chez l'humain d'après la surface en mg/m²) chez les animaux des deux sexes. Les animaux traités à des doses ≥ 10 mg/kg ont présenté une dépression du SNC, une hypoactivité et une hausse des taux sanguins de globulines et de phospholipides. Une baisse du poids corporel, des retards pubertaires et une gynécomastie ont également été observés à la fin de la période d'administration en comparaison du groupe témoin. À la dose de 3 mg/kg, le poids des rats femelles a augmenté. Les observations histopathologiques importantes étaient l'atrophie de l'hypophyse, du foie et des reins aux doses ≥ 10 mg/kg. Après une période

de récupération sans traitement de 2 semaines, les différences notées entre les groupes de traitement sur le plan de la fertilité et de la capacité reproductrice étaient négligeables.

Au cours d'une étude de toxicité de doses répétées menée chez de jeunes chiens beagle à des doses orales de 0, 1, 3 et 30 mg/kg/jour, d'une durée de 26 semaines, la DSENO s'est établie à < 3 mg/kg (24 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) chez les animaux des deux sexes. Les animaux traités à la dose de 30 mg/kg ont présenté une dépression du SNC, une hypoactivité, une baisse de la fréquence respiratoire, une baisse de la tension artérielle et une diminution du nombre de réticulocytes, de même qu'une hausse des taux sanguins de cholestérol et de phospholipides. Les observations histopathologiques importantes étaient l'hypertrophie des surrénales et du foie à la dose de 30 mg/kg. Après une période de récupération sans traitement de 8 semaines, les observations faites sur le plan de la toxicologie étaient négligeables, mis à part un retard pubertaire chez les mâles ayant fait partie du groupe traité par la dose de 30 mg/kg.

Carcinogénèse

Le potentiel carcinogène à vie du brexpiprazole a été évalué lors d'études de 2 ans réalisées chez des souris et des rats. Chez la souris, le brexpiprazole a été administré par voie orale (gavage) à des doses de 0,75, de 2 et de 5 mg/kg/jour (de 1 à 6 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en fonction de la surface en mg/m²). Aucune augmentation de la fréquence des tumeurs n'a été observée chez les mâles dans n'importe quel groupe de dose. Chez les femelles, la fréquence des adénoacanthomes des glandes mammaires, des carcinomes adénosquameux et des adénomes du lobe antérieur de l'hypophyse a augmenté à toutes les doses. Chez le rat, le brexpiprazole a été administré par voie orale (gavage) à des doses de 1, 3 et 10 mg/kg/jour chez les mâles, ou de 3, 10 et 30 mg/kg/jours chez les femelles (de 2 à 24 fois, et de 7 à 73 fois la dose maximale recommandée chez l'humain pour les mâles et les femelles, respectivement). L'administration à long terme du brexpiprazole chez le rat n'a pas provoqué l'apparition de lésions néoplasiques.

Des changements prolifératifs ou néoplasiques touchant les glandes mammaires et l'hypophyse des rongeurs ont été observés après l'administration chronique d'autres antipsychotiques et sont considérés comme dépendants de la prolactine. La capacité du brexpiprazole à faire augmenter les concentrations sériques de prolactine a été démontrée chez la souris et le rat des deux sexes. 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.

Mutagenèse

Le brexpiprazole n'est pas mutagène selon l'évaluation faite au moyen du test de réversion de mutation bactérienne in vitro (test d'Ames), du test du micronoyau in vivo chez le rat et du test de synthèse d'ADN non programmé chez le rat. Le brexpiprazole a démontré un pouvoir mutagène et clastogène, mais seulement lorsqu'il a été administré à des doses induisant la cytotoxicité (20-30 µg/mL) dans le test de mutation génique directe in vitro sur cellules de lymphome murin et dans le test d'aberration chromosomique in vitro sur cellules ovariennes de hamster chinois. Selon le poids de la preuve, on estime que le brexpiprazole ne présente pas de risque génotoxique pour l'humain lorsqu'il est administré aux doses thérapeutiques ou que l'exposition au médicament correspond à celle observée aux doses thérapeutiques.

Diminution de la fécondité

Chez des rates traitées par le brexpiprazole à des doses orales de 0, 0,3, 3 ou 30 mg/kg/jour, avant leur accouplement avec des mâles non traités puis pendant la conception et l'implantation, la DSENO sur la capacité reproductrice et la fertilité s'est établie à 0,3 mg/kg/jour (0,7 fois la dose maximale recommandée chez l'humain). Un diestrus prolongé et une diminution de la fertilité ont été observés chez les rates ayant reçu 3 mg/kg/jour. À la dose de 30 mg/kg/jour, une prolongation de la phase d'accouplement, ainsi qu'une augmentation significative des pertes préimplantatoires ont été observées.

Chez des rats mâles traités par le brexpiprazole à des doses orales de 0, 3, 10 ou 100 mg/kg/jour pendant 63 jours, avant leur accouplement et durant la copulation (avec des femelles non traitées), la DSENO sur la fertilité chez le mâle et pour ce qui est des effets toxicologiques s'est établie à 10 mg/kg/jour (24 fois la dose maximale recommandée chez l'humain).

Toxicité pour la reproduction

Au cours d'une étude sur le développement prénatal et postnatal réalisée chez des rats, durant laquelle des rates gravides ont reçu du brexpiprazole à des doses orales de 0, 3, 10 et 30 mg/kg/jour à partir de l'implantation jusqu'au sevrage des petits, la DSENO pour ce qui est de la toxicité maternelle et de la viabilité des nouveau-nés était de 3 mg/kg/jour (7 fois la dose maximale recommandée chez l'humain). Une augmentation du nombre de ratons mort-nés ou morts durant la période de lactation a été observée aux doses de 10 et de 30 mg/kg. Les changements observés à la dose de 30 mg/kg/jour comprenaient une perturbation de l'allaitement chez la rate, et un faible poids à la naissance, une diminution de la viabilité, une diminution du poids corporel, un retard dans le décollement du pavillon de l'oreille et une diminution du nombre de corps jaunes chez les petits.

Durant une étude sur le développement embryofœtal du lapin, durant laquelle des lapines gravides ont reçu du brexpiprazole à des doses orales de 0, 10, 30 et 150 mg/kg/jour durant la gestation, la DSENO pour ce qui est de la toxicité pour la reproduction était de 10 mg/kg/jour (49 fois la dose maximale recommandée chez l'humain). Aux doses \geq 30 mg/kg, une fréquence accrue de dilatation pelvienne rénale et d'anomalie de la veine cave caudale a été observée chez les fœtus. À la dose de 150 mg/kg/jour, une diminution du poids corporel, un retard de l'ossification et une fréquence accrue de modifications viscérales et squelettiques ont été observés.

RÉFÉRENCES

1. Citrome L. Brexpiprazole: a new dopamine D2 receptor partial agonist for the treatment of schizophrenia and major depressive disorder. *Drugs of Today* 2015 Jul; 51(7):397-414.
2. Citrome L. Brexpiprazole for schizophrenia and as adjunct for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antipsychotic - what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract* 2015 Jul; 69(9):978-997.
3. Correll CU, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD et coll. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia: a 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2015 Jan; 172(9):870-880.
4. Fleischhacker WW, Hobart M, Ouyang J, Forbes A, Pfister S, McQuade RD et coll. Efficacy and Safety of Brexpiprazole (OPC-34712) as Maintenance Treatment in Adults with Schizophrenia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2016 June; 00(00): 1-11.
5. Kane JM, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD et coll. A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2015 Jan; 164(1-3):127-135.
6. Maeda K, Sugino H, Akazawa H, Amada N, Shimada J, Futamura T et coll. Brexpiprazole I: in vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator. *J Pharmacol Exp Ther* 2014 Sept; 350:589-604.
7. Maeda K, Lerdrup L, Sugino H, Akazawa H, Amada N, McQuade RD et coll. Brexpiprazole II: antipsychotic-like and procognitive effects of a novel serotonin-dopamine activity modulator. *J Pharmacol Exp Ther* 2014 Sept; 350:605-614.

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT.

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

**REXULTI^{MC}
comprimés de brexpiprazole**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **REXULTI** 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 **REXULTI**.

Mises en garde et précautions importantes

Hausse du risque de décès chez les personnes âgées atteintes de démence. Les médicaments tels que REXULTI peuvent faire augmenter le risque de décès chez les personnes âgées qui sont atteintes de démence. REXULTI n'est pas indiqué chez les patients atteints de démence.

Pourquoi REXULTI est-il utilisé?

REXULTI est utilisé pour le traitement de la schizophrénie chez les adultes.

La schizophrénie se caractérise par des symptômes tels que :

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

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

REXULTI ne peut guérir la maladie, mais il peut aider à prendre en charge ses symptômes chez les patients d'âge adulte.

Comment REXULTI agit-il?

REXULTI appartient à une classe de médicaments nommés *antipsychotiques atypiques*. Les antipsychotiques agissent sur les substances chimiques (neurotransmetteurs) du cerveau qui permettent aux cellules nerveuses de communiquer entre elles. Les maladies qui touchent le cerveau, telle la schizophrénie, pourraient être attribuables à un déséquilibre de certains neurotransmetteurs dans le cerveau. Ce déséquilibre pourrait être la cause de certains des symptômes que vous ressentez. On ne sait pas précisément comment REXULTI agit.

Quels sont les ingrédients de REXULTI?

Ingrédient médicamenteux : brexpiprazole

Ingrédients non médicamenteux : amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose à faible substitution, hypromellose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg), oxyde de fer rouge (0,25 mg, 0,5 mg, 3 mg), oxyde ferrosferrique (0,25 mg, 2 mg, 3 mg), stéarate de magnésium, talc.

REXULTI est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Comprimés dosés à 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg.

Ne prenez pas REXULTI si :

- vous êtes allergique (hypersensible) au brexpiprazole, à l'un des ingrédients du comprimé ou à l'une des composantes de son contenant.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre REXULTI, 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);
- vous présentez des taux élevés de cholestérol ou de lipides (triglycérides) dans votre sang;
- vous avez des convulsions ou en avez déjà eues;
- vous faites de la haute pression ou en avez déjà fait;
- vous faites de la basse pression ou avez des étourdissements, surtout lorsque vous vous levez debout, ou vous vous êtes déjà évanoui;
- vous faites de l'apnée du sommeil;
- vous avez déjà subi un accident vasculaire cérébral;
- vous souffrez de problèmes cardiaques, dont le syndrome du QT long;
- vous avez des antécédents familiaux de syndrome du QT long ou de mort cardiaque subite avant l'âge de 50 ans;
- vous avez déjà eu des problèmes liés à vos battements cardiaques ou vous prenez un médicament qui affecte vos battements cardiaques;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes de foie ou de rein;
- vous avez ou avez déjà eu un faible taux de globules blancs;
- vous présentez des facteurs de risque de formation de caillots sanguins, tels que : antécédents familiaux de caillots sanguins, âge supérieur à 65 ans, tabagisme, obésité, chirurgie majeure récente (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 êtes déshydraté, vous vomissez ou vous souffrez de diarrhée abondante ou transpirez de façon excessive;
- vous pratiquez une activité physique intense ou travaillez dans un endroit chaud et ensoleillé;
- vous avez des antécédents de toxicomanie ou de dépendance aux médicaments;

- vous consommez de l'alcool ou faites usage de drogues à des fins récréatives;
- vous avez du mal à maîtriser vos impulsions (p. ex., jeu pathologique ou sexualité compulsive);
- vous avez déjà eu de la difficulté à tolérer certains médicaments aux doses recommandées;
- vous avez déjà été informé que vous êtes un « métaboliseur lent des substrats de la CYP2D6 »;
- vous présentez des taux élevés d'une hormone appelée *prolactine* ou avez une tumeur de l'hypophyse;
- vous présentez ou avez déjà présenté des mouvements musculaires irréguliers et involontaires, du visage surtout (dyskinésie tardive);
- vous avez un problème de transit intestinal (iléus paralytique), un rétrécissement ou un blocage de l'intestin ou un autre trouble intestinal grave;
- vous êtes âgé et souffrez de démence (perte de mémoire et d'autres facultés);
- vous êtes atteint de l'un des troubles héréditaires rares ci-dessous, puisque le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux contenus dans REXULTI :
 - intolérance au galactose
 - déficit en lactase de Lapp
 - syndrome de malabsorption du glucose et du galactose
- vous êtes enceinte ou vous planifiez devenir enceinte. On ne sait pas si REXULTI est nocif pour l'enfant à naître; l'utilisation de REXULTI durant le dernier trimestre de la grossesse peut causer des troubles des mouvements des muscles, des symptômes de sevrage au médicament ou les deux chez le nouveau-né. Si vous tombez enceinte pendant la prise de REXULTI, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé;
- vous allaitez ou vous avez l'intention de le faire. On ne sait pas si REXULTI passe dans le lait maternel. Vous et votre professionnel de la santé devez choisir entre le traitement par REXULTI ou l'allaitement.

Autres mises en garde à connaître :

Votre professionnel de la santé devrait vous faire passer des analyses sanguines avant que vous commenciez à prendre REXULTI. Ces analyses serviront notamment à vérifier le nombre de globules blancs qui combattent les infections, les taux de cholestérol, les taux de lipides sanguins et les taux de prolactine. Pendant votre traitement par REXULTI, votre professionnel de la santé surveillera également votre poids, votre taux de sucre sanguin et votre tension artérielle de façon régulière.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

REXULTI pourrait causer de la somnolence. Ne conduisez pas, ne prenez pas les commandes d'une machine et ne pratiquez aucune autre activité dangereuse tant que vous ne saurez pas si REXULTI affecte votre vigilance.

Tension artérielle basse

Certaines personnes peuvent s'évanouir ou avoir une sensation de tête légère et des étourdissements, surtout lorsqu'elles se lèvent d'une position couchée ou assise. Ces symptômes sont plus susceptibles de se produire chez les patients âgés, en début de traitement ou après une augmentation de la dose. Ils disparaissent habituellement d'eux-mêmes; dans le cas contraire, il faut en informer le professionnel de la santé.

Déshydratation et exposition à la chaleur excessive

Il est important d'éviter de vous exposer à la chaleur excessive ou de vous déshydrater tant que durera le traitement par REXULTI.

- 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.

Effets chez les nouveau-nés

Les bébés nés de mères ayant pris REXULTI durant la grossesse peuvent avoir de graves problèmes de santé. Il arrive que ces problèmes disparaissent spontanément. 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.

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 REXULTI :

- Médicaments utilisés pour traiter l'infection à VIH et le sida, tels que : indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir.
- Antibiotiques utilisés pour traiter des infections bactériennes, tels que : érythromycine, clarithromycine, azithromycine, tacrolimus, moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine et rifampine.
- Pentamidine, un antimicrobien utilisé pour traiter les infections chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli.
- Médicaments utilisés pour traiter le paludisme (malaria), tels que : quinine et chloroquine.
- Médicaments utilisés pour traiter des infections fongiques, tels que : amphotéricine B, itraconazole, fluconazole, voriconazole et kétoconazole.

- Médicament appelé dompéridone, souvent utilisé pour augmenter la production de lait maternel.
- Médicaments utilisés pour prévenir les nausées et les vomissements, tels que l'ondansétron.
- Médicaments de chimiothérapie utilisés pour traiter le cancer, tels que : sunitinib, nilotinib, céritinib, vandétanib, vorinostat et trioxyde d'arsenic.
- Médicaments utilisés pour traiter les problèmes respiratoires comme l'asthme et la MPOC, tels que : salmétérol et formotérol.
- Antidépresseurs tels que : bupropion, fluoxétine, citalopram, venlafaxine, amitriptyline, imipramine, maprotiline et paroxétine.
- Médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques tels que : quinidine, procaïnamide, disopyramide, amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone, flécaïnide et propafénone.
- Médicaments utilisés pour prévenir les convulsions, tels que : carbamazépine et phénytoïne.
- Diurétiques, ou médicaments pour éliminer l'eau.
- Laxatifs et lavements.
- Antiacides, tels que les inhibiteurs de la pompe à protons.
- Opioïdes, tels que la méthadone.
- Autres antipsychotiques, tels que : chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone et rispéridone.
- Médicaments servant à abaisser la tension artérielle.
- Millepertuis, une herbe médicinale utilisée pour le traitement de la dépression.
- Alcool. Ne buvez pas d'alcool tant que durera le traitement par REXULTI.
- Pamplemousse ou jus de pamplemousse. Ne mangez pas de pamplemousse et ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant votre traitement par REXULTI.

Comment prendre REXULTI?

- Prenez REXULTI exactement comme votre professionnel de la santé vous dit de le prendre.
- Votre professionnel de la santé a établi la posologie la plus appropriée pour vous. Il se peut que votre professionnel de la santé doive changer votre dose en fonction de la manière dont vous répondez au traitement ou des autres médicaments que vous prenez.
- Ne modifiez pas la dose et ne cessez pas de prendre REXULTI sans en parler à votre professionnel de la santé.
- REXULTI peut être pris avec ou sans aliments.

Dose habituelle chez l'adulte :

La dose de départ habituelle de REXULTI pour le traitement de la schizophrénie est de 1 mg par jour.

La dose habituelle de REXULTI pour le traitement de la schizophrénie est de 2 à 4 mg par jour.

Surdosage :

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

Dose oubliée :

Vous ne devez pas sauter de dose de REXULTI. Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez. S'il est bientôt l'heure de la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez jamais 2 doses en même temps. Si vous avez des doutes sur la dose à prendre, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à REXULTI?

En prenant REXULTI, 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.

Les effets secondaires fréquents peuvent être les suivants :

- diarrhée;
- indigestion, mal d'estomac;
- sécheresse de la bouche;
- prise de poids;
- étourdissements;
- difficulté à rester immobile ou agitation;
- tremblements;
- mal de dos, douleur musculaire;
- envie de dormir, somnolence;
- éruption cutanée.

Si votre taux de prolactine (mesuré à l'aide d'un test sanguin) est élevé et que vous êtes atteint d'une affection appelée *hypogonadisme*, vous pourriez présenter un risque accru de fractures osseuses attribuables à l'ostéoporose. Cela se produit aussi bien chez les hommes que chez les femmes.

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	
PEU FRÉQUENT Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
Dyskinésie tardive : secousses musculaires ou mouvement inhabituel du visage ou de la langue		√	
Accident vasculaire cérébral et accident ischémique transitoire : faiblesse ou engourdissement soudains du visage, des bras ou des jambes, et difficulté à articuler ou trouble de la vue			√
Convulsions : perte de connaissance accompagnée de tremblements incontrôlables			√
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.		√	
Hausse du taux de sucre dans le sang : besoin plus fréquent d'uriner, augmentation de la faim et de la soif	√		
Diminution du nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes grippaux		√	
Dysphagie : serrement dans la gorge, difficulté à avaler ou à respirer pouvant mener à l'étouffement		√	
Basse pression : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère Peut se produire en se levant à partir de la position assise ou couchée.	√		
Syndrome malin des neuroleptiques : raideur musculaire intense 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			√

Apparition ou aggravation d'une constipation		√	
Rhabdomyolyse : urines très foncées (couleur de thé), sensibilité et/ou douleur musculaire			√

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

La déclaration de tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada peut contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par les Canadiens. Votre déclaration peut permettre d'identifier d'autres effets secondaires et de faire changer les renseignements relatifs à la sécurité du produit.

Trois façons de déclarer :

- Aller sur le site Web de [MedEffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet) (www.santecanada.gc.ca/medeffet);
- Composer le 1-866-234-2345 (sans frais); ou
- Remplir un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et le faire parvenir :
 - par télécopieur : 1-866-678-6789 (sans frais)
 - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice postal : 1908C
Ottawa, (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies et le formulaire sont disponibles sur le site Web de [MedEffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet), à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Il faut conserver REXULTI à la température ambiante, entre 15 et 30 °C.

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

Pour en savoir davantage au sujet de REXULTI, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie intégrale du produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez l'obtenir sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), ou le site Web du fabricant (www.otsukacanada.com), ou encore en composant le 1-877-341-9245.

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

Dernière révision : 16 février 2017

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