

## CAPSULE PSYCHOPHARMACOLOGIQUE | 3 NOVEMBRE 2014

**Benoît Rouleau**, pharmacien à l'Hôpital général juif ([rouleauben@yahoo.com](mailto:rouleauben@yahoo.com))

**Philippe Vincent**, pharmacien à l'IUSMM et président du RPE en psychiatrie  
([philippe.vincent@umontreal.ca](mailto:philippe.vincent@umontreal.ca))

### Aripiprazole monohydraté (Abilify Maintena<sup>MC</sup>)

#### Mécanisme d'action

L'aripiprazole monohydraté est un antipsychotique injectable à action prolongée commercialisé au Canada depuis février 2014. Son mécanisme d'action pour le traitement de la schizophrénie est le blocage des récepteurs dopaminergique D<sub>2</sub>. Suite à une injection intramusculaire (IM), l'aripiprazole diffuse vers le sang lentement et de façon continue pendant quatre semaines. Il génère aussi une activité intrinsèque sur ces récepteurs, ce qui occasionne moins de réactions extrapyramidales que les antipsychotiques de première génération.

#### Indications

L'aripiprazole monohydraté (Abilify Maintena) est officiellement indiqué au Canada pour la phase de maintien de la schizophrénie chez des patients stabilisés. L'efficacité de l'aripiprazole monohydraté (Abilify Maintena) a été démontrée pour la prévention des rechutes, mais pas pour le traitement des patients en phase aiguë. L'INESSS évaluera en octobre 2014 la valeur thérapeutique et économique de l'aripiprazole monohydraté (Abilify Maintena) et proposera son inscription ou non au formulaire provincial.

#### Posologie

L'aripiprazole monohydraté (Abilify Maintena) fut étudié uniquement chez des patients prenant déjà un antipsychotique en forme orale. Pour les patients qui ne reçoivent pas d'antipsychotique oral, il est recommandé de débiter l'aripiprazole oral selon les doses habituelles, et d'observer une réponse et une tolérabilité adéquate avant d'administrer la forme injectable à action prolongée.

La dose de départ pour la majorité des patients est 400 mg IM dans le muscle glutéal. Toutefois, la dose doit être ajustée à la baisse pour les patients qui prennent un ou des médicaments provoquant des interactions au CYP450 2D6 et 3A4 (tableau 1).

**Tableau 1**

Caractéristiques	Dose ajustée
<u>Patients traités avec Abilify Maintena 400 mg et :</u>	
Un inhibiteur puissant du CYP2D6 ou du CYP3A4	300 mg
Des inhibiteurs du CYP2D6 et du CYP3A4	200 mg
Un inducteur du CYP3A4	Éviter l'emploi
<u>Patients traités avec Abilify Maintena 300 mg et :</u>	
Un inhibiteur puissant du CYP2D6 ou du CYP3A4	200 mg
Des inhibiteurs du CYP2D6 et du CYP3A4	160 mg
Un inducteur du CYP3A4	Éviter l'emploi

Les antipsychotiques oraux doivent être discontinués à partir du jour 14. L'aripiprazole oral peut être cessé abruptement, mais les autres devraient être sevrés sur 1 à 2 semaines, surtout les antipsychotiques sédatifs ou anticholinergiques.

Pour les patients qui reçoivent déjà un antipsychotique injectable à action prolongée, il n'y a pas eu d'étude clinique pour guider cette utilisation. Il est probablement raisonnable d'utiliser la méthode habituelle de substitution, soit d'injecter le nouvel antipsychotique injectable à action prolongée le jour prévu de l'ancien antipsychotique injectable à action prolongée.

La dose d'entretien est habituellement de 400 mg dans le muscle glutéal seulement. Elle peut être ajustée entre 300 et 400 mg selon la tolérance, l'efficacité, et les interactions médicamenteuses présentes. L'alternance des sites d'injections est nécessaire pour éviter une fibrose tissulaire ou la formation d'abcès.

Il n'y a pas d'ajustement de dose pour les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée.

### **Administration**

L'aripiprazole monohydraté (Abilify Maintena) est fourni en format unique de 400 mg de poudre lyophilisée à reconstituer. L'emballage contient tout le matériel et les instructions pour la reconstitution et l'injection. Il est important de reconnaître quelques différences avec les habitudes d'administration des autres antipsychotiques injectables à action prolongée. D'abord, l'aripiprazole monohydraté (Abilify Maintena) ne nécessite pas de réfrigération ni d'injection par technique en Z. Ensuite, la quantité administrée dépendra de la précision des prélèvements à la fois de l'eau stérile pour reconstitution et de la suspension. Pour le premier prélèvement, il faut prélever précisément 1,9 mL d'eau stérile pour injection avec la seringue graduée fournie. Puis, le volume de suspension à prélever dépendra de la dose à administrer, soit précisément 1,5 mL pour 300 mg, et 2 mL pour 400 mg. À noter qu'il restera de la suspension dans la fiole. La fiole a une pression négative, nous proposons d'injecter le volume d'air équivalent avant le prélèvement.

Les experts recommandent les antipsychotiques injectables à longue action autant pour les patients qui ont des difficultés d'adhérence au traitement que pour les patients qui préfèrent ce mode d'administration (Malla 2013).

### **Innocuité**

Le tableau 2 illustre les effets indésirables rapportés pendant les 4 études avec l'aripiprazole monohydraté (Abilify Maintena). Les effets indésirables avec une prévalence (arrondie) > 10 % étaient les réactions extrapyramidales (12-22 %), dont l'akathisie était le principal (4-11 %), une élévation du cholestérol LDL (11-13 %) et des triglycérides (8-9 %), un gain de poids significatif (1-16 %), des maux de têtes (3-11 %) et de l'insomnie (5-14 %). Les réactions au site d'injection étaient d'une prévalence comparable aux autres antipsychotiques injectables à action prolongée, soit entre 3 et 8 %. Jusqu'à 17 % des patients ont arrêté leur traitement et jusqu'à 8 % furent hospitalisés pour cause d'effet indésirable dans les études cliniques.

**Tableau 2**

	Moyenne	Min	Max
Réactions extrapyramidales	14,7	11,7	21,9
Akathisie	7,6	4,4	10,9
↑ Glucose	3,5	2,5	4,5
↑ Cholestérol total	2,9	2,6	3,2
↑ Cholestérol LDL	11,9	10,8	12,9
↑ Triglycérides	8,4	7,7	9
Gain de poids > 7 %	6,6	0,9	16,2
Anxiété	5,2	2,8	7,5
Maux de tête	6,3	3,2	11,3
Insomnie	9,8	5	13,9
Réactions au site d'injection	5,8	3	7,5
Arrêt du traitement pour EI	4,2	1	16,7
EI sérieux	4,9	1	8,4

**Place dans la thérapie**

Il s'agit du premier antipsychotique atypique injectable à action prolongée qui n'est pas un dérivé de la rispéridone. Il serait avantageux pour les patients qui ne répondent ou ne tolèrent pas cette molécule ou les antipsychotiques de première génération, car son profil d'effets indésirables est différent des autres antipsychotiques injectables à action prolongée. La molécule mère, l'aripiprazole, occasionne moins de gain de poids, d'hyperprolactinémie et de troubles sexuels qu'avec les dérivés de la rispéridone, et moins de réactions extrapyramidales que les antipsychotiques injectables à action prolongée de première génération.

Le coût de la dose d'entretien est d'environ 450 \$ par mois, soit l'équivalent des doses modales mensuelles de rispéridone à action prolongée (Risperdal Consta) et de palmitate de palipéridone (Invega Sustenna), soit 75 mg et 100 mg respectivement.

Nous croyons que l'aripiprazole monohydraté (Abilify Maintena) devrait être réservé aux patients qui ne sont pas en phase aiguë et qui ont soit des facteurs de risques importants de réactions extrapyramidales, ou qui refusent complètement la médication per os.

## Références

1. Otsuka Canada. Executive summary for Common Drug Review submission, Abilify Maintena (Aripiprazole prolonged release suspension for injection) for the Treatment of Schizophrenia. 2014 Jan pp. 1–5.
2. Kane JM, Sanchez R, Zhao J, Duca AR, Johnson BR, McQuade RD, et al. Hospitalisation rates in patients switched from oral anti-psychotics to aripiprazole once-monthly for the management of schizophrenia. *Journal of Medical Economics*. 2013 Jul;16(7):917–25.
3. Majer IM, Gaughran F, Sapin C, Beillat M, Hennequin M, Treur M. Efficacy of Long-Acting Injectable Antipsychotic Therapies in Maintenance Treatment of Schizophrenia: A Mixed Treatment Comparison (MTC) of Double-Blind Randomized Clinical Trials. *Value in Health*. 2013 Nov 1;16(7):A541–1.
4. Fleischhacker WW, Sanchez R, Perry PP, Jin N, Peters-Strickland T, Johnson BR, et al. Aripiprazole once-monthly for the treatment of schizophrenia: a double-blind, randomized, non-inferiority study vs. oral. Annual Meeting of the American Psychiatric Association. San Francisco; 2013. pp. 1–1.
5. Mallikaarjun S, Kane JM, Bricmont P, McQuade R, Carson W, Sanchez R, et al. Pharmacokinetics, tolerability and safety of aripiprazole once-monthly in adult schizophrenia: An open-label, parallel-arm, multiple-dose study. *Schizophr Res*. 2013 Oct;150(1):281–8.
6. Potkin SG, Raoufinia A, Mallikaarjun S, Bricmont P, Peters-Strickland T, Kasper W, et al. Safety and tolerability of once-monthly aripiprazole treatment initiation in adults with schizophrenia stabilized on selected atypical oral antipsychotics other than aripiprazole. *Curr Med Res Opin*. 2013 May 14:1–38.
7. Otsuka Canada. Monographie de produit: Abilify Maintena. 2014. 44 p.
8. Fleischhacker WW, Kane JM, Sanchez R, Perry PP, Jin N, Johnson BR, et al. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2012 May;73(5):617–24.
9. Malla A, Tibbo P, Chue P, Levy E, MANCHANDA R, Teehan M, et al. Long-acting injectable antipsychotics: recommendations for clinicians. *Can J Psychiatry*. 2013 May;58(5 Suppl 1):30S–5S.