

## **Table of Contents**

<b>MONOGRAPHIE DE PRODUIT.....</b>	<b>1</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>42</b>
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>60</b>

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **Pr AURO-ZIPRASIDONE**

Capsules de ziprasidone

dosées à 20, 40, 60 et 80 mg de ziprasidone

(sous forme de monohydrate de chlorhydrate de ziprasidone)

Maison Standard

**Antipsychotique**

**Auro Pharma Inc.**  
3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402  
Woodbridge, ON, L4L 8K8  
Canada

Date de révision :  
Le 21 Février 2019

**N° de contrôle de la présentation : 223288**

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	19
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	33
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	35
SURDOSAGE.....	37
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	38
STABILITÉ ET CONSERVATION.....	41
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	41
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>42</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	42
ESSAIS CLINIQUES .....	43
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	46
TOXICOLOGIE.....	49
BIBLIOGRAPHIE .....	57
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>60</b>

# Pr AURO-ZIPRASIDONE

Capsules de ziprasidone

20 mg, 40 mg, 60 mg et 80 mg de ziprasidone

(sous forme de monohydrate de chlorhydrate de ziprasidone)

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation /Teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules dosées à 20, 40, 60 ou 80 mg	Éthylcellulose, lactose monohydraté, amidon pré-gélifié et stéarate de magnésium.  <i>Les ingrédients de la paroi de la capsule :</i> FDC bleu n° 2, dioxyde de titane, gélatine et laurylsulfate de sodium.

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

#### Schizophrénie

AURO-ZIPRASIDONE (chlorhydrate de ziprasidone) est indiqué pour le traitement de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés. Le médecin prescripteur doit cependant tenir compte de la capacité avérée de la ziprasidone de prolonger l'intervalle QT/QTc davantage que d'autres antipsychotiques (voir **CONTRE-INDICATIONS ET MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

On a établi l'efficacité de la ziprasidone au cours d'essais cliniques comparatifs de courte durée (4 et 6 semaines) chez des personnes hospitalisées atteintes de schizophrénie (voir **ESSAIS CLINIQUES** dans la **PARTIE II**).

La ziprasidone s'est révélé efficace pour maintenir l'amélioration de l'état du patient durant un traitement prolongé (1 an). Quand un médecin décide de maintenir un traitement par AURO-ZIPRASIDONE durant de longues périodes, il devrait en réévaluer régulièrement l'utilité chez chaque patient.

#### Trouble bipolaire

AURO-ZIPRASIDONE (chlorhydrate de ziprasidone) est indiqué pour le traitement des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire. Le médecin prescripteur doit cependant tenir compte de la capacité avérée de la ziprasidone de prolonger l'intervalle QT/QTc davantage que d'autres antipsychotiques (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

On a établi l'efficacité de la ziprasidone dans le traitement d'épisodes maniaques au cours de 2

essais cliniques à double insu d'une durée de 12 semaines comparant la ziprasidone à l'halopéridol et à un placebo (phase immédiate de 3 semaines, contre placebo et agent actif et phase de 9 semaines, contre agent actif) chez des patients atteints d'un trouble bipolaire de type I selon les critères du DSM-IV (voir **PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES**)

L'efficacité de la ziprasidone pour le traitement de plus longue durée et à des fins prophylactiques de la manie n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique au moyen d'essais cliniques comparatifs. Par conséquent, quand un médecin décide de prescrire la ziprasidone pour de longues périodes, il doit en réévaluer périodiquement les risques et les avantages pour chaque patient.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** AURO-ZIPRASIDONE n'est pas indiqué chez les personnes âgées atteintes de démence (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes en encadré et MODE D'ACTION ET USAGE CLINIQUE, Populations particulières**). Il faut user de prudence lorsqu'on administre AURO-ZIPRASIDONE à des personnes âgées (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.)

**Enfants et adolescents (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de ziprasidone chez les moins de 18 ans n'ayant pas été établies, son emploi est déconseillé dans cette population (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants et adolescents**).

## CONTRE-INDICATIONS

- **Allongement de QT :** Compte tenu de l'allongement de l'intervalle QT proportionnel à la dose qu'entraîne la ziprasidone et de l'association connue entre une arythmie mortelle et l'allongement de QT par d'autres médicaments, la ziprasidone est contre-indiquée dans les cas suivants :
  - antécédents avérés d'allongement de l'intervalle QT (y compris les cas de syndrome congénital du QT long);
  - infarctus aigu du myocarde récent;
  - insuffisance cardiaque non compensée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

On n'a pas étudié les effets pharmacocinétiques ni pharmacodynamiques de l'association de ziprasidone à d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT. On ne peut donc pas exclure la possibilité d'un effet additif de la ziprasidone sur l'allongement de QT produit par ces médicaments. Par conséquent, il ne faut pas administrer la ziprasidone avec les médicaments suivants : dofétilide, sotalol, quinidine, autres antiarythmiques des classes Ia et III, mésoridazine, thioridazine, chlorpromazine, dropéridol, pimozide, sparfloxacine, gatifloxacine, moxifloxacine, halofantrine, méfloquine, pentamidine, trioxyde d'arsenic, acétate de lévométhadyl, mésylate de dolasétron, probucol et tacrolimus. La ziprasidone est également contre-indiquée avec tout médicament dont la monographie comporte une contre-indication ou une mise en garde faisant état d'un allongement de QT parmi les effets pharmacodynamiques du médicament (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

- L'administration de ziprasidone est contre-indiquée chez les personnes hypersensibles à cet agent ou à tout autre ingrédient de la préparation ou encore, à un des composants du flacon ou

de l'emballage. (Pour la liste complète, voir **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.**)

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Mises en garde et précautions importantes**

#### **Hausse du taux de mortalité chez des patients âgés atteints de démence**

**Les personnes âgées atteintes de démence qui reçoivent un antipsychotique atypique courent un risque élevé de mortalité comparativement aux témoins recevant un placebo. Une analyse des résultats de 13 essais comparatifs avec placebo ayant servi à évaluer divers antipsychotiques (durée modale de 10 semaines) chez de tels patients a mis en évidence un taux de mortalité 1,6 fois plus élevé chez les patients traités. Même si les causes variaient, la plupart des décès étaient d'origine cardiovasculaire (p. ex., insuffisance cardiaque ou mort subite) ou infectieuse (p. ex., pneumonie) (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Usage chez les personnes âgées atteintes de démence*).**

#### **Allongement de QT (*voir aussi CONTRE-INDICATIONS*):**

AURO-ZIPRASIDONE (chlorhydrate de ziprasidone) s'associe à un allongement modéré de l'intervalle QT/QTc, comme il est expliqué dans les paragraphes suivants.

#### **Recommandations au sujet des facteurs de risque d'allongement de QT**

On soupçonne un bon nombre des médicaments qui allongent l'intervalle QT/QTc d'augmenter le risque d'une forme rare, mais potentiellement mortelle, de tachyarythmie ventriculaire polymorphe : la torsade de pointes. Généralement, le risque de torsades de pointes augmente avec l'ampleur de l'allongement de QT/QTc qu'entraîne le médicament.

Une torsade de pointes peut être asymptomatique ou encore, le sujet peut avoir des étourdissements ou des palpitations, faire une syncope ou des convulsions. Des torsades de pointes soutenues peuvent évoluer vers la fibrillation ventriculaire pour aboutir à la mort subite par arrêt cardiaque.

Selon les lignes directrices de Santé Canada au sujet de l'allongement de QT/QTc, parmi la population générale, certains facteurs peuvent faire augmenter le risque de torsades de pointes avec la prise des médicaments qui allongent l'intervalle QT/QTc, soit (1) une bradycardie; (2) un déséquilibre électrolytique (p. ex., une hypokaliémie, une hypomagnésémie ou une hypocalcémie); (3) l'usage concomitant d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT/QTc; (4) la présence d'un allongement congénital de l'intervalle QT; (5) des antécédents familiaux de mort subite avant l'âge de 50 ans; (6) des antécédents personnels de maladie ou d'arythmie cardiaques; (7) un accident neurologique, p. ex., un accident vasculaire cérébral; (8) appartenir au sexe féminin ou avoir 65 ans ou plus; (9) faire une carence alimentaire, p. ex., troubles alimentaires ou (10) un diabète. Par conséquent :

- La ziprasidone ne doit pas être associée à d'autres médicaments dont on sait qu'ils

allongent l'intervalle QT/QTc (*voir CONTRE-INDICATIONS*). En outre, les praticiens doivent se tenir au fait des autres médicaments qui entraînent constamment un allongement de l'intervalle QT/QTc. Il ne faut pas prescrire ces médicaments en concomitance avec de la ziprasidone.

- Il ne faut pas prescrire la ziprasidone aux patients atteints du syndrome congénital du QT long ou ayant des antécédents d'arythmie cardiaque, ni dans les cas d'infarctus du myocarde récent ou d'insuffisance cardiaque non compensée (*voir CONTRE-INDICATIONS*).
- Avant de traiter des patients atteints d'une maladie cardiaque stable, on devrait envisager un nouvel examen par électrocardiographie.
- La présence soutenue d'intervalles QT/QTc prolongés risque également d'intensifier l'allongement et d'entraîner une arythmie; il n'est pas certain d'ailleurs que des ECG obtenus à intervalles réguliers permettent de déceler cette situation. En présence de signes ou de symptômes de troubles cardiaques, tels que palpitations, vertige, syncope ou convulsions, on devrait plutôt envisager la possibilité d'arythmies cardiaques malignes et procéder à une évaluation de la fonction cardiaque, comportant un examen par électrocardiographie. Quand l'intervalle QTc d'un patient est > 500 ms, on conseille d'arrêter le traitement.
- Quand on envisage un traitement par la ziprasidone chez un patient exposé à un risque de déséquilibre électrolytique important (p. ex., traitement aux diurétiques, diarrhée ou vomissements prolongés, intoxication hydrique, troubles alimentaires et alcoolisme), il est conseillé de mesurer d'abord la kaliémie et la magnésémie en vue de les corriger au besoin. La présence d'une hypokaliémie (et/ou d'une hypomagnésémie) peut faire augmenter le risque d'allongement de QT et d'arythmie. Il est essentiel de mesurer périodiquement les taux d'électrolytes sanguins chez les patients traités par la ziprasidone qui entreprennent un traitement aux diurétiques.
- Il faut informer adéquatement les patients traités par un médicament qui allonge l'intervalle QT/QTc au sujet des facteurs de risque, des symptômes évocateurs d'une arythmie et des mesures de prise en charge du risque.

## **Description des résultats d'essais :**

### **1) Essais conçus spécialement pour évaluer l'allongement de QT**

#### **a) Essai comparatif (128-054) de 6 antipsychotiques**

On a mené un essai chez des malades volontaires pour comparer directement la ziprasidone à plusieurs autres médicaments efficaces contre la schizophrénie quant à leur effet sur l'intervalle QT/QTc (n = 28-35 sujets par médicament). Durant la 1<sup>re</sup> phase de cet essai, on a enregistré un ECG au moment de l'atteinte de la concentration plasmatique maximale de chaque médicament administré seul. Durant la 2<sup>e</sup> phase, on a enregistré un ECG au moment de l'atteinte de la concentration plasmatique maximale de chaque médicament administré en concomitance avec un inhibiteur de sa biotransformation sous la médiation du système CYP450.

Durant la 1<sup>re</sup> phase, on a calculé la variation moyenne de l'intervalle QTc par rapport à sa durée

initiale sous l'effet de chaque médicament, après correction des valeurs de QT, afin de tenir compte de l'effet de la fréquence cardiaque sur la durée de l'intervalle QT. Avec la ziprasidone à raison de 160 mg/jour, l'allongement moyen par rapport à la durée initiale corrigée a atteint 15,9 ms, soit environ 9 à 14 ms de plus qu'avec 4 des agents de comparaison (15 mg/jour d'halopéridol [7,1 ms], 750 mg/jour de quétiapine [5,7 ms], 16 mg/jour de rispéridone [3,6 ms] et 20 mg/jour d'olanzapine [1,7 ms]), mais environ 14 ms de moins qu'avec 300 mg/jour de thioridazine (30,1 ms).

Durant la 2<sup>e</sup> phase, l'effet de la ziprasidone sur QTc (16,6 ms) n'a pas augmenté en présence d'un inhibiteur enzymatique (200 mg de kétoconazole 2 fois par jour [f.p.j.]). On a mesuré les hausses moyennes suivantes avec les autres agents de comparaison : halopéridol, 13,3 ms; quétiapine, 8,0 ms; olanzapine, 3,0 ms et rispéridone, 2,6 ms, comparativement à la thioridazine : 29,6 ms.

### **b) Effets sur QT du double de la dose maximale recommandée de ziprasidone**

On a mené une étude pour évaluer l'effet de 3 doses orales de ziprasidone (y compris le double de la dose recommandée; n = 29) et d'halopéridol (la dose maximale administrée étant aussi élevée; n = 30) sur l'intervalle QTc chez des sujets atteints de schizophrénie ou de troubles schizoaffectifs en état stable. L'essai comportait 4 phases consécutives : réduction progressive de la dose de médicament (phase 1), repos thérapeutique (phase 2), traitement à l'étude (phase 3), suivi d'un repos thérapeutique et de l'amorce du traitement ambulatoire (phase 4). Le dernier jour de la phase 2 (jour 0), on a obtenu une série d'ECG enregistrés dans des conditions prédéterminées, à des moments appariés en fonction de ceux où on devait obtenir les ECG durant la phase 3 (période de traitement), soit au moment approximatif de l'atteinte de la concentration maximale. Chaque fois que l'état d'équilibre était atteint pour la dose en question, on enregistrait 3 ECG et on prélevait un échantillon de sang au moment prévu de l'atteinte de la concentration maximale ( $T_{max}$ ), pour une analyse pharmacocinétique. Un des 3 ECG était enregistré au  $T_{max}$ ; les 2 autres, 1 heure avant et 1 heure après.

Avec la dose de 40 mg/jour de ziprasidone, on a observé un allongement moyen de QTc par rapport à sa durée initiale de 4,5 ms et avec la dose de 160 mg, de 19,5 ms (hausse comparable à celle de l'essai décrit ci-dessus). L'augmentation de la dose à 320 mg/jour (le double de la dose maximale recommandée) a entraîné un allongement de QTc de 22,5 ms, soit seulement 3 ms de plus qu'à la dose de 160 mg/jour, ce qui indiquerait l'existence d'un plateau. Par comparaison, on n'a pas décelé d'allongement moyen de QTc avec la dose minimale d'halopéridol (2,5 mg/jour); avec les 2 doses les plus élevées (15 et 30 mg/jour), l'allongement moyen des QTc a varié entre 6,6 et 7,2 ms. Aucun sujet de l'un ou l'autre groupe de traitement n'a présenté d'intervalle QTc  $\geq$  450 ms ni d'allongement  $\geq$  75 ms par rapport à la durée initiale.

## **2) Résultats d'essais sur la ziprasidone ne portant pas spécialement sur QT**

Au cours d'essais comparatifs avec placebo, la ziprasidone, administrée à la dose quotidienne maximale recommandée, soit 160 mg, a allongé l'intervalle QTc d'environ 10 ms comparativement au placebo, ce qui a donné lieu aux essais subséquents axés sur l'intervalle QT. Les résultats des essais cliniques sur la ziprasidone n'ont pas révélé de hausse du risque de mortalité avec la ziprasidone comparativement aux autres antipsychotiques ou à un placebo.

Au cours des essais cliniques sur la ziprasidone, on a obtenu des ECG révélant des intervalles QTc supérieurs à 500 ms, soit le seuil au-delà duquel la durée de QTc pourrait avoir des répercussions cliniques, chez 2 des 3 266 (0,06 %) sujets recevant de la ziprasidone et chez 1 des 538 sujets



(0,19 %) recevant un placebo. Un sujet dont l'intervalle QTc a duré 489 ms au moment de la sélection et 503 ms durant le traitement par la ziprasidone avait des antécédents d'allongement de QTc. Chez l'autre sujet, qui prenait de la ziprasidone depuis plus de 6,5 ans sans interruption, on a mesuré un intervalle QTc de 503 ms après 189 semaines et de 435 ms, 19 semaines plus tard, à la même dose orale de ziprasidone. Par ailleurs, ces cas comportent des facteurs confusionnels ayant contribué à la situation.

### **3) Données obtenues après la commercialisation (voir aussi Effets indésirables signalés après la commercialisation sous EFFETS INDÉSIRABLES)**

#### **Torsades de pointes**

De rares cas de torsades de pointes ont été rapportés après la commercialisation du produit (en présence de multiples facteurs de confusion) (voir **Effets indésirables signalés après la commercialisation** sous **EFFETS INDÉSIRABLES**). Au cours des essais cliniques, aucun cas de torsades de pointes n'a été associé à l'usage de la ziprasidone administrée aux doses recommandées, mais l'expérience acquise n'est pas suffisante pour éliminer la possibilité d'une hausse du risque.

#### **Analyse des données obtenues après la commercialisation**

Devant les résultats d'essais cliniques montrant que la ziprasidone cause un allongement modéré de QT, on a analysé les déclarations spontanées reçues durant 5 ans après sa commercialisation à partir de la banque AERS (*Adverse Event Reporting System*) de la FDA, à l'aide d'une série de mots clés tirés du vocabulaire du système cardiaque.

On a décelé une légère hausse du taux de déclarations spontanées au sujet de la ziprasidone comparativement à 2 autres antipsychotiques atypiques, tant dans les cas de mortalité que dans la totalité des cas (mortels ou non).

Un ensemble de rapports ne devrait pas servir à déterminer l'incidence d'une réaction ni à estimer un risque associé à un produit donné, car on ne connaît pas le nombre total de réactions ni le nombre de patients ayant pris le produit. Compte tenu de la multiplicité des facteurs qui influent sur la production d'un rapport, il est impossible de faire des comparaisons quantitatives de l'innocuité d'un médicament à partir de ces données. On ne peut donc pas se servir du taux de déclarations pour confirmer ou infirmer une hypothèse à cause des limites intrinsèques bien connues qui caractérisent les déclarations spontanées d'effets indésirables.

#### **Généralités**

##### **Régulation de la température corporelle**

Les antipsychotiques pourraient perturber la capacité de l'organisme de réduire la température centrale. Il est donc conseillé de prendre les précautions qui s'imposent quand on prescrit de la ziprasidone à des patients pouvant être exposés à des conditions qui favorisent une élévation de la température centrale (exercices vigoureux, exposition à une chaleur extrême, prise concomitante de médicaments à activité anticholinergique) ou encore, qui sont sujets à la déshydratation.

##### **Carcinogénèse et mutagénèse**

Les données provenant de l'animal se trouvent dans la **PARTIE II**, sous la rubrique **TOXICOLOGIE**.

## **Système cardiovasculaire**

**Voir aussi CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Allongement de QT.**

### **Hypotension orthostatique**

La ziprasidone peut provoquer une hypotension orthostatique accompagnée d'étourdissements, de tachycardie et, chez certains patients, d'une syncope, particulièrement au cours de la période initiale de réglage de la dose, probablement en raison de ses propriétés  $\alpha_1$ -adrénoLytiques. Une syncope a été rapportée chez 0,6 % (22/3834) des patients traités par la ziprasidone.

On doit prescrire la ziprasidone avec grande prudence aux patients que l'on sait atteints d'une maladie cardiovasculaire (antécédents d'infarctus du myocarde, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque ou troubles de la conduction), d'une maladie vasculaire cérébrale ou qui sont prédisposés à l'hypotension (à cause d'une déshydratation, d'une hypovolémie ou d'un traitement antihypertensif). Les sujets ayant des antécédents de troubles cardiaques d'importance ont été exclus des essais cliniques.

### **Dépendance / tolérance**

La ziprasidone n'a pas fait l'objet d'études systématiques chez l'animal ni chez l'humain, en vue de déterminer le risque d'usage abusif, de tolérance ou de physico-dépendance qui pourrait s'y associer. Même si les essais cliniques n'ont pas révélé de pulsion à prendre le médicament, ce genre d'observations n'a pas été fait de façon systématique; de plus, l'expérience étant limitée, il est impossible de prédire dans quelle mesure la ziprasidone fera l'objet d'un mauvais usage, d'un détournement d'usage ou d'un usage abusif, une fois commercialisé. Par conséquent, les patients doivent être soumis à une évaluation minutieuse pour déceler tout antécédent d'abus de médicaments et, le cas échéant, il faut les surveiller étroitement, afin de déceler tout signe de mauvais usage ou d'usage abusif de ziprasidone (p. ex., apparition d'une tolérance, augmentation de la dose, comportement trahissant une psychodépendance).

### **Système endocrinien / métabolisme**

#### **Hyperglycémie**

Comme dans le cas de certains autres antipsychotiques, la prise de ziprasidone a été associée très rarement à des cas d'hyperglycémie, d'exacerbation d'un diabète préétabli et de coma diabétique. Toutefois, aucun lien de causalité n'a été établi avec la ziprasidone (voir **Effets indésirables signalés après la commercialisation** sous **EFFETS INDÉSIRABLES**). Une acidocétose diabétique est apparue chez des patients qui n'avaient pas d'antécédents documentés d'hyperglycémie. Il faut évaluer la glycémie et le poids des patients au début du traitement et de façon régulière par la suite.

L'évaluation du rapport entre la prise d'un antipsychotique atypique et les anomalies de la glycémie est compliquée par la possibilité d'une hausse du risque sous-jacent de diabète sucré qui s'associe à la schizophrénie ainsi que par la hausse de la fréquence du diabète sucré parmi la population générale. Compte tenu de ces facteurs confusionnels et de l'absence de données en provenance de sujets non traités auparavant, le lien entre les antipsychotiques atypiques et les

complications d'origine hyperglycémique n'est pas entièrement élucidé. Toutefois, selon des études épidémiologiques, les patients traités par un antipsychotique atypique semblent plus exposés aux complications d'origine hyperglycémique survenant durant le traitement. On ne sait pas si la ziprasidone s'associe à un tel risque, puisqu'il n'a pas été inclus dans ces études, étant donné qu'il n'était pas commercialisé quand elles ont eu lieu. Il n'y a pas d'estimation précise du risque de complications liées à l'hyperglycémie chez les patients traités par un antipsychotique atypique.

Il faut surveiller tout patient traité par un antipsychotique atypique, afin de déceler les signes et les symptômes d'hyperglycémie, telles la polydipsie, la polyurie, la polyphagie et la faiblesse. Les patients qui manifestent des signes d'hyperglycémie durant un traitement par un antipsychotique atypique doivent être soumis à une mesure de la glycémie à jeun. Dans certains cas, l'hyperglycémie s'est résorbée avec l'arrêt du traitement par l'antipsychotique atypique; toutefois, chez d'autres patients, il a fallu poursuivre le traitement antidiabétique malgré l'interruption du médicament mis en cause. Par conséquent, en présence de facteurs de risque de diabète sucré (p. ex., obésité ou antécédents familiaux de diabète), on devrait faire mesurer la glycémie à jeun au moment d'amorcer un traitement par un antipsychotique atypique ainsi qu'à intervalles réguliers par la suite. Les patients ayant reçu un diagnostic de diabète sucré qui amorcent un traitement par un antipsychotique atypique doivent être évalués régulièrement, afin de vérifier le maintien de leur équilibre glycémique.

### **Hyperprolactinémie**

Comme les autres médicaments qui bloquent les récepteurs D<sub>2</sub> de la dopamine et/ou les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> de la sérotonine, AURO-ZIPRASIDONE peut faire augmenter le taux de prolactine chez l'humain. Les hausses associées au traitement par la ziprasidone sont généralement légères et peuvent s'atténuer graduellement durant le traitement.

Des hausses du taux de prolactine ont également été observées lors des études chez l'animal et se sont accompagnées d'un accroissement des cancers de la glande mammaire chez la souris; aucun effet semblable n'a été observé chez le rat (voir **Carcinogénèse** sous **TOXICOLOGIE**).

Selon des expériences sur des cultures tissulaires, environ le tiers des cancers du sein chez l'humain serait dépendant de la prolactine *in vitro*; AURO-ZIPRASIDONE ne doit être administré aux personnes ayant reçu un diagnostic de cancer du sein que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques.

Divers troubles telles la galactorrhée, l'aménorrhée, la gynécomastie et l'impuissance ont été signalés avec des composés qui élèvent le taux de prolactine, mais on ne connaît pas la portée clinique d'une telle élévation chez la plupart des patients. La présence d'une hyperprolactinémie de longue date associée à un hypogonadisme peut entraîner une baisse de la densité minérale osseuse, tant chez les femmes que chez les hommes. La prudence s'impose quand on envisage un traitement par la ziprasidone chez des patients atteints d'une tumeur hypophysaire. À ce jour, ni les essais cliniques ni les études épidémiologiques n'ont révélé de rapport entre l'administration prolongée de produits de cette classe et la carcinogénèse chez l'humain. Pour l'instant, les données disponibles sont jugées trop limitées pour être concluantes.

### **Appareil digestif**

Il faut informer les patients du risque de constipation grave associé à la prise d'AURO-

ZIPRASIDONE et leur dire de consulter leur médecin s'ils constatent l'apparition de constipation ou d'une aggravation de la constipation, car ils pourraient avoir besoin d'un laxatif (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament**).

### **Appareil génito-urinaire**

#### **Priapisme**

De rares cas de priapisme ont été rapportés avec la prise d'antipsychotiques tels que la ziprasidone. Comme dans le cas des autres psychotropes, cet effet indésirable ne semble pas proportionnel à la dose ni en corrélation avec la durée du traitement. Le priapisme provient probablement d'une baisse relative du tonus sympathique. Les cas graves de priapisme peuvent nécessiter une intervention chirurgicale.

### **Système hématologique**

#### **Thromboembolie veineuse**

Des cas de thromboembolie veineuse (TEV), dont certains cas d'embolie pulmonaire mortelle, liés à l'emploi d'antipsychotiques, y compris la ziprasidone, ont été relevés dans des rapports de cas et lors d'études d'observation. Lorsqu'on prescrit AURO-ZIPRASIDONE, il faut repérer tous les facteurs de risque possibles de TEV avant et pendant le traitement et prendre des mesures préventives appropriées.

### **Système hémato-lymphatique**

Des cas de neutropénie, de granulopénie et d'agranulocytose ont été signalés durant l'administration d'antipsychotiques (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament). Par conséquent, il est recommandé d'effectuer une formule sanguine complète avant d'amorcer un traitement par AURO-ZIPRASIDONE, et de façon périodique par la suite.

Parmi les facteurs de risque possibles de leucopénie/neutropénie, on compte une faible numération leucocytaire préexistante et des antécédents de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse. Chez les patients présentant déjà un faible nombre de globules blancs ou des antécédents de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse, une formule sanguine complète doit être réalisée fréquemment au cours des premiers mois de traitement par AURO-ZIPRASIDONE, et le traitement doit être abandonné dès les premiers signes de réduction des globules blancs, en l'absence d'autres causes possibles.

Les patients neutropéniques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler une fièvre ou d'autres symptômes ou signes d'infection, et le cas échéant, un traitement doit être instauré immédiatement. Les patients atteints de neutropénie grave (nombre absolu de neutrophiles  $< 1 \times 10^9/L$ ) doivent cesser le traitement par AURO-ZIPRASIDONE, et un suivi doit être assuré jusqu'au rétablissement.

### **Fonction hépatique**

Voir **Atteinte hépatique** sous **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**.

## Systeme nerveux

### **Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)**

On a associé un ensemble de signes potentiellement mortels, le syndrome malin des neuroleptiques, avec l'administration des antipsychotiques, y compris la ziprasidone: hyperpyrexie, rigidité musculaire, altération de l'état mental et signes d'instabilité du système nerveux autonome (pouls irrégulier ou fluctuations de la tension artérielle, tachycardie, diaphorèse et troubles du rythme cardiaque). On peut observer des signes additionnels, soit une hausse du taux de la créatine phosphokinase, une myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë.

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

Le traitement d'un SMN doit inclure les mesures suivantes : 1) arrêt immédiat du traitement antipsychotique, y compris AURO-ZIPRASIDONE, et de toute autre médication non essentielle; 2) traitement symptomatique intensif et surveillance médicale; 3) traitement des affections concomitantes graves pour lesquelles il existe un traitement spécifique. Il n'y a pas de consensus quant au traitement médicamenteux d'un SMN non compliqué.

Quand un patient a besoin d'un traitement antipsychotique après s'être rétabli d'un 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**

Un syndrome potentiellement irréversible se manifestant par une dyskinésie invalidante (mouvements involontaires) peut apparaître chez les patients traités par un antipsychotique. Même si la prévalence de la dyskinésie tardive semble maximale chez les personnes âgées, particulièrement celles de sexe féminin, on ne peut pas se fier aux estimations sur la prévalence pour prédire, dès l'amorce du traitement, quels sont les patients les plus susceptibles de souffrir un jour de dyskinésie tardive. On ne sait pas non plus si les antipsychotiques diffèrent entre eux quant au risque de dyskinésie tardive.

Le risque d'apparition d'une dyskinésie tardive et la probabilité qu'elle se révèle irréversible augmenteraient avec la durée du traitement et la dose cumulative totale d'antipsychotique. Cependant, ce syndrome peut également apparaître, quoique beaucoup plus rarement, après une période relativement courte d'un traitement à faible dose.

On ne connaît pas de traitement pour les cas établis de dyskinésie tardive; cependant, le syndrome peut s'atténuer ou même disparaître, avec l'arrêt du traitement antipsychotique. Par ailleurs, un traitement antipsychotique peut supprimer (ou atténuer) les signes et les symptômes d'une dyskinésie tardive et par le fait même, en masquer le processus de développement. On ne sait pas quel est l'effet de ce phénomène sur l'évolution à long terme de la dyskinésie tardive.

Compte tenu de ces considérations, il faut prescrire AURO-ZIPRASIDONE de façon à réduire autant que possible le risque d'apparition d'une dyskinésie tardive. Il faut réserver généralement les traitements antipsychotiques aux patients 1) qui sont atteints d'une affection chronique dont la réponse aux antipsychotiques est établie; 2) quand il n'existe pas de solution de rechange aussi efficace et potentiellement moins nocive ou quand une telle solution ne convient pas. Chez les patients ayant besoin d'un traitement prolongé, il faut faire en sorte d'administrer la dose la plus faible durant la plus courte période qui permette d'obtenir une réponse favorable. Il faut également réévaluer périodiquement la pertinence de poursuivre le traitement.

Si des signes et des symptômes de dyskinésie tardive se manifestent chez un patient traité par AURO-ZIPRASIDONE, il faut envisager de mettre fin au traitement. Certains patients peuvent cependant avoir besoin de prendre AURO-ZIPRASIDONE malgré la présence d'une dyskinésie tardive.

### **Effet potentiel sur la cognition et sur la motricité**

#### **Chutes**

Les médicaments antipsychotiques (dont la ziprasidone) peuvent causer de la somnolence, de l'hypotension orthostatique ainsi que de l'instabilité motrice et sensorielle, ce qui peut entraîner des chutes et, par conséquent, des fractures ou d'autres blessures. Chez les patients qui sont atteints de maladies ou de troubles ou qui prennent des médicaments qui peuvent exacerber ces effets, une évaluation du risque de chute devrait être effectuée lors de la mise en route du traitement antipsychotique, et de façon périodique chez les patients qui suivent ce traitement à long terme.

La somnolence a été signalée fréquemment en tant qu'effet indésirable chez les patients recevant de la ziprasidone. Au cours des essais cliniques comparatifs avec placebo d'une durée de 4 et de 6 semaines menés chez des patients atteints de schizophrénie, on a rapporté de la somnolence chez 14 % des sujets traités par la ziprasidone, contre 7 % des témoins qui prenaient un placebo (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Comme la ziprasidone peut altérer le jugement, la pensée et la motricité, il faut recommander aux patients d'éviter les activités exigeant de la vigilance (conduire un véhicule, faire fonctionner une machine dangereuse, etc.) jusqu'à ce qu'ils aient constaté que la ziprasidone n'altère pas leurs facultés.

#### **Crises convulsives**

Au cours des essais cliniques, 0,4 % des patients ayant reçu de la ziprasidone ont subi des crises convulsives. La présence de facteurs confusionnels pourrait y avoir contribué dans bien des cas. À l'instar des autres antipsychotiques, la ziprasidone doit être utilisée avec prudence en présence d'antécédents de crises convulsives ou de maladies pouvant abaisser le seuil convulsif, comme la démence de type alzheimer. Les affections abaissant le seuil convulsif peuvent être plus fréquentes chez les personnes âgées de 65 ans ou plus.

#### **Syndrome sérotoninergique**

Le syndrome sérotoninergique est une manifestation rare et potentiellement mortelle, dont les signes et symptômes comprennent une forte fièvre, des convulsions, des arythmies et la perte de conscience, qui est observée chez des patients prenant plusieurs agents sérotoninergiques et ayant

été exposés de façon importante à un seul agent de potentialisation de la sérotonine. Certains cas isolés de syndrome sérotoninergique coïncidant avec l'usage thérapeutique de ziprasidone en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques comme les ISRS ont été signalés (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament**). Le syndrome sérotoninergique peut se manifester par les signes suivants : confusion, agitation, fièvre, sudation, ataxie, hyperréflexie, myoclonie, diarrhée, hyperthermie, rigidité et instabilité neurovégétative accompagnée parfois de fluctuations rapides des signes vitaux, les symptômes pouvant évoluer vers le délire et le coma. La prise en charge du syndrome sérotoninergique comprend l'interruption du traitement par le médicament en cause ainsi que des soins de soutien pour les cas légers; l'hospitalisation est nécessaire pour les cas modérés ou graves.

## **Facultés mentales**

### **Suicide**

Le risque de suicide est inhérent à la psychose. Par conséquent, les patients très vulnérables doivent faire l'objet d'une surveillance attentive et d'une prise en charge appropriée pendant le traitement.

Pour diminuer le risque de surdose, il est recommandé de prescrire la plus petite quantité de capsules AURO-ZIPRASIDONE qui permette une prise en charge satisfaisante.

## **Fonction rénale**

Il n'y a pas de réglage posologique nécessaire en présence d'une atteinte rénale (*voir Atteinte rénale sous* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques**).

## **Peau**

### **Réactions cutanées graves**

Des cas de toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS) sont survenus chez des patients qui prenaient de la ziprasidone. Le syndrome DRESS consiste en une combinaison d'au moins trois des manifestations suivantes : réaction cutanée (comme une éruption ou une dermatite exfoliatrice), éosinophilie, fièvre, lymphadénopathie et au moins une complication systémique, telle que l'hépatite, la néphrite, la pneumopathie inflammatoire, la myocardite et la péricardite.

D'autres réactions cutanées graves comme le syndrome de Stevens-Johnson ont été signalées chez des patients traités par la ziprasidone (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament**).

Les réactions cutanées graves peuvent s'avérer mortelles. Il faut cesser le traitement par la ziprasidone si de telles réactions surviennent.

## **Éruption**

Au cours des essais sur la ziprasidone avant la commercialisation, 5 % environ des patients ont fait une éruption (173/3 834) et/ou de l'urticaire (12/3 834); on a mis fin au traitement dans un sixième des cas environ. La survenue d'une éruption était fonction de la dose de ziprasidone, quoique ce lien puisse aussi s'expliquer par la durée plus longue du traitement chez les patients recevant la plus forte dose. Plusieurs des patients ayant une éruption présentaient des signes et des symptômes d'une affection généralisée concomitante, p. ex., une hausse du nombre de leucocytes. La plupart des patients ont vu leur état s'améliorer rapidement avec un traitement d'appoint à base d'antihistaminiques ou de corticostéroïdes et/ou avec l'arrêt du traitement par la ziprasidone. Selon les rapports, tous les patients affectés se sont complètement rétablis. Dès l'apparition d'une éruption dont l'examen étiologique ne révèle aucune autre cause possible, il faut mettre fin à l'administration de ziprasidone.

## **Populations particulières**

### **Femmes enceintes**

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. Il faut donc informer toute femme apte à procréer qui est traitée par la ziprasidone de la nécessité d'employer un moyen de contraception efficace durant le traitement par AURO-ZIPRASIDONE.

Il faut conseiller aux patientes d'informer le médecin si elles deviennent enceintes ou si elles ont l'intention de le devenir. AURO-ZIPRASIDONE doit être administré aux femmes enceintes que si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent nettement sur les risques éventuels pour le fœtus.

Fertilité : Aucune étude comparative adéquate n'a été menée chez les femmes et les hommes exposés à la ziprasidone.

### *Effets tératogènes*

Au cours des études chez l'animal, la ziprasidone a eu des effets toxiques sur le développement, y compris d'éventuels effets tératogènes, à des doses semblables aux doses thérapeutiques administrées chez l'humain. Lorsque ce médicament a été administré à des lapines gravides durant l'organogenèse, on a observé une hausse de la fréquence des malformations chez le fœtus (communication interventriculaire, autres malformations cardiovasculaires et altérations rénales) à la dose de 30 mg/kg/jour (soit le triple de la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH] qui est de 200 mg/jour, en mg/m<sup>2</sup>). Rien n'indique que ces effets sur le développement découlent d'un effet toxique chez la mère. La dose à effet nul sur le développement s'est située à 10 mg/kg/jour (équivalent à la DMRH en mg/m<sup>2</sup>).

Chez le rat, on a noté une toxicité pour l'embryon et le fœtus (diminution du poids fœtal et retard de l'ossification) après l'administration de 10 à 160 mg/kg/jour (soit de 0,5 à 8 fois la DMRH en mg/m<sup>2</sup>) durant l'organogenèse ou tout au long de la gestation, mais aucun signe d'effet tératogène. Des doses de 40 et de 160 mg/kg/jour (soit 2 et 8 fois la DMRH en mg/m<sup>2</sup>) ont été associées à un effet toxique chez la mère. La dose à effet nul sur le développement s'est située à 5 mg/kg/jour (0,2 fois la DMRH en mg/m<sup>2</sup>).



On a constaté une augmentation du nombre de rats mort-nés et une baisse de la survie postnatale pendant les 4 premiers jours de la lactation parmi la progéniture de rates ayant reçu des doses d'au moins 10 mg/kg/jour (0,5 fois la DMRH en mg/m<sup>2</sup>) au cours de la gestation et de la lactation. Des retards développementaux et un déficit fonctionnel neurocomportemental ont été observés à des doses d'au moins 5 mg/kg/jour (0,2 fois la DMRH en mg/m<sup>2</sup>). La dose à effet nul n'a pas été établie pour ces manifestations

### *Effets non tératogènes*

Les nouveau-nés ayant été exposés à des antipsychotiques (y compris la ziprasidone) durant le troisième trimestre de la grossesse risquent de subir des symptômes de sevrage et/ou des symptômes extrapyramidaux après leur naissance. Des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire et de troubles de l'alimentation ont été signalés chez de tels nouveau-nés. La gravité de ces complications variait; dans certains cas, les symptômes se sont résorbés d'eux-mêmes, alors que dans d'autres, les nouveau-nés ont été admis à l'unité des soins intensifs puis hospitalisés pour une longue période.

Il ne faut administrer AURO-ZIPRASIDONE à la femme enceinte que si les bienfaits escomptés pour cette dernière l'emportent nettement sur les risques éventuels pour le fœtus.

### **Travail et accouchement**

L'effet de la ziprasidone sur le travail et l'accouchement chez l'humain est inconnu.

### **Administration durant l'allaitement**

Aucune étude comparative adéquate n'a été menée chez les femmes qui allaitent. Des données restreintes indiquent que la ziprasidone passe dans le lait maternel en de très faibles proportions. On conseille donc aux femmes qui prennent AURO-ZIPRASIDONE de ne pas allaiter.

### **Enfants et adolescents (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de la ziprasidone n'ayant pas été établies chez les moins de 18 ans, son emploi est déconseillé chez ces patients.

L'emploi d'antipsychotiques atypiques chez des enfants et des adolescents a été associé à un gain pondéral. Indépendamment des effets propres aux médicaments, le gain de poids peut entraîner des changements indésirables des paramètres métaboliques (p. ex., métabolisme du glucose et des lipides). Des anomalies sur le plan du poids et de l'état métabolique durant l'enfance peuvent avoir une incidence négative sur la santé cardiovasculaire à l'âge adulte. Le gain pondéral et les effets indésirables sur les paramètres métaboliques associés aux antipsychotiques atypiques peuvent être plus fréquents ou plus importants chez les enfants et les adolescents que chez les adultes.

Les effets indésirables suivants, constatés lors des deux études réalisées chez les enfants et les adolescents, sont dignes de mention puisqu'ils ne correspondent pas à ceux qu'on observe généralement chez les adultes traités par la ziprasidone : taux de bicarbonate anormalement faible; élévation des taux de testostérone, d'insuline et d'ALAT ainsi que du nombre de polynucléaires neutrophiles (total) et de monocytes; fatigue; douleur abdominale; insomnie; agitation. D'autres

effets indésirables méritent d'être soulignés parce que leur incidence était plus élevée que chez les adultes ou que l'écart d'incidence par rapport au groupe placebo était plus marqué que chez les adultes : vision trouble; symptômes extrapyramidaux (regroupement de diverses manifestations); sédation/somnolence; nausée; vomissements; élévation de la prolactinémie (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables chez les enfants et les adolescents**).

L'innocuité à long terme, y compris les effets cardiométaboliques et ceux liés à la croissance, à la maturation et au développement comportemental, n'a pas été évaluée de façon systématique chez les patients de moins de 18 ans.

L'étude portant sur l'emploi de la ziprasidone chez des enfants schizophrènes a été interrompue par Pfizer en raison d'un manque d'efficacité (étude comparative avec placebo n° A1281134 et prolongation ouverte n° 1135).

### **Personnes âgées (> 65 ans)**

Durant les essais cliniques, un nombre limité de sujets de 65 ans ou plus atteints de schizophrénie ou d'une maladie apparentée ont reçu de la ziprasidone (n = 109). En général, on n'a observé aucune différence de tolérabilité ni baisse de la clairance de la ziprasidone chez les sujets âgés par rapport aux adultes plus jeunes. Soulignons néanmoins que les personnes âgées ont généralement des fonctions cardiaque, hépatique et rénale réduites et qu'elles prennent plus de médicaments en concomitance. Comme il existe de multiples facteurs qui peuvent augmenter la réponse pharmacodynamique à la ziprasidone, en diminuer la tolérabilité ou provoquer une hypotension orthostatique, il faut envisager dans certains cas de prescrire une dose initiale plus faible, de régler la posologie plus lentement et de surveiller les patients âgés attentivement durant la période d'administration initiale.

### **Usage chez les personnes âgées atteintes de démence**

#### **Mortalité globale**

**À l'issue d'une méta-analyse des résultats de 13 essais cliniques comparatifs sur divers antipsychotiques atypiques chez des personnes âgées atteintes de démence, on a décelé une hausse du taux de mortalité comparativement au placebo. AURO-ZIPRASIDONE n'est donc pas indiqué chez les personnes âgées atteintes de démence (p. ex., psychose liée à la démence) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes).**

#### **Dysphagie**

Des cas de troubles de la motilité œsophagienne et d'aspiration ont été associés à la prise d'antipsychotiques. La pneumonie par aspiration est une cause fréquente de morbidité et de mortalité chez les patients âgés, en particulier ceux qui sont atteints d'alzheimer à un stade avancé. La prudence s'impose lorsque la ziprasidone et d'autres antipsychotiques sont administrés à des patients exposés à un risque de pneumonie par aspiration.

## **Événements vasculaires cérébraux indésirables, y compris les accidents vasculaires cérébraux, chez les patients âgés atteints de démence**

Au cours d'études comparatives avec placebo ayant porté sur des antipsychotiques atypiques, les effets vasculaires cérébraux indésirables (accidents vasculaires cérébraux et accidents ischémiques transitoires), dont certains d'issue fatale, ont été plus fréquents chez les sujets recevant un antipsychotique que chez ceux recevant un placebo. La ziprasidone n'est pas indiquée pour le traitement des patients atteints de démence (p. ex., psychose liée à la démence) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mise en garde et précautions importantes**).

### **Usage en présence d'une affection concomitante**

La ziprasidone n'a pas été évaluée ni administrée de façon appréciable chez des patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou une cardiopathie instable, ces patients ayant été exclus des essais cliniques antérieurs à la commercialisation. La prudence s'impose chez les patients atteints d'une cardiopathie, en raison des risques d'allongement de l'intervalle QT/QTc et d'hypotension orthostatique associés à la ziprasidone (voir **CONTRE-INDICATIONS** ainsi que **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Allongement de QT** et **Hypotension orthostatique sous Système cardiovasculaire**).

### **Insuffisance hépatique**

Chez les patients en insuffisance hépatique, il faut envisager de réduire la dose (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique** et **Insuffisance hépatique sous MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques**).

### **Insuffisance rénale**

Il n'y a pas de réglage posologique nécessaire en présence d'une atteinte rénale (voir **Insuffisance rénale sous MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques**).

### **Lactose**

Les capsules AURO-ZIPRASIDONE contiennent du lactose. Il importe d'en tenir compte lorsque ce médicament est prescrit à des patients qui présentent un trouble héréditaire rare tel qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Avant d'entreprendre un traitement par la ziprasidone chez des patients susceptibles de présenter des troubles électrolytiques importants, il faut mesurer la kaliémie et la magnésémie; si les concentrations sont faibles, il faut corriger le déficit en potassium et en magnésium avant d'amorcer le traitement. Il faut aussi mesurer périodiquement les taux de ces électrolytes chez les patients qui commencent à prendre un diurétique au cours d'un traitement par la ziprasidone. Par ailleurs, il faut cesser le traitement par la ziprasidone chez les patients dont les intervalles QTc demeurent > 500 ms de façon soutenue (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Allongement de QT**).

## EFFETS INDÉSIRABLES

### Aperçu

Les fréquences d'effets indésirables indiquées correspondent à la proportion de sujets ayant éprouvé l'effet indésirable du type mentionné au moins une fois au cours du traitement. On a jugé qu'un effet indésirable était survenu au cours du traitement quand c'était la première fois qu'il se manifestait ou quand il s'aggravait au cours du traitement, après l'évaluation initiale.

### Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

### **Effets indésirables observés durant les essais comparatifs avec placebo de courte durée**

Les observations suivantes se fondent sur l'ensemble des résultats de 4 essais comparatifs avec placebo ayant porté sur la schizophrénie, dont 2 ont duré 6 semaines et les 2 autres, 4 semaines de même que sur l'ensemble des résultats de 3 essais cliniques à doses variables ayant duré 3 semaines et porté sur la manie associée au trouble bipolaire. Les doses de ziprasidone administrées dans ces études variaient entre 10 et 200 mg par jour.

### **Schizophrénie**

#### Effets indésirables ayant mis fin au traitement durant les essais comparatifs avec placebo de courte durée

Au total, 4,1 % des patients (29/702) traités par la ziprasidone au cours d'essais de courte durée comparatifs avec placebo ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable, contre 2,2 % (6/273) des témoins qui prenaient un placebo et 8,2 % (7/85) de ceux qui recevaient un médicament de comparaison. Une éruption cutanée est l'effet indésirable le plus souvent associé à l'abandon, soit 7 abandons parmi les patients traités par la ziprasidone (1 %), contre aucun dans le groupe placebo (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau et annexes cutanées, Éruption**).

#### Effets indésirables ayant atteint une fréquence d'au moins 1 % durant les essais comparatifs avec placebo de courte durée (jusqu'à 6 semaines)

Le tableau 1 présente la fréquence, au pourcentage près, des effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients traités par la ziprasidone et à une fréquence supérieure à celle enregistrée dans le groupe placebo, au cours d'essais de courte durée (jusqu'à 6 semaines) chez des patients atteints principalement de schizophrénie.

**Tableau 1. Fréquence des effets indésirables apparus au cours du traitement durant les essais comparatifs avec placebo de courte durée portant sur la schizophrénie**

Appareil ou système	Pourcentage de patients ayant rapporté l'effet	
	Ziprasidone (n = 702)	Placebo (n = 273)
<b>Organisme dans son ensemble</b>		
Asthénie	5	3
Blessure accidentelle	4	2
Douleur thoracique	3	2
<b>Appareil cardiovasculaire</b>		
Tachycardie	2	1
Hypotension orthostatique	1	0
<b>Appareil digestif</b>		
Nausées	10	7
Constipation	9	8
Dyspepsie	8	7
Diarrhée	5	4
Sécheresse buccale	4	2
Anorexie	2	1
<b>Appareil locomoteur</b>		
Myalgie	1	0
<b>Système nerveux</b>		
Symptômes extrapyramidaux*	14	8
Somnolence	14	7
Acathisie	8	7
Étourdissements**	8	6
<b>Appareil respiratoire</b>		
Infection des voies respiratoires	8	3
Rhinite	4	2
Intensification d'une toux	3	1
<b>Peau et annexes cutanées</b>		
Éruption	4	3
Mycose cutanée	2	1
<b>Organes sensoriels</b>		
Troubles de la vision	3	2

\* Les symptômes extrapyramidaux comprennent les désignations suivantes : syndrome extrapyramidal, hypertonie, dystonie, dyskinésie, hypokinésie, tremblements, paralysie et fasciculations. Pris séparément, tous ces effets sont survenus à une fréquence  $\leq 5\%$  au cours d'essais sur le traitement de la schizophrénie.

\*\* Le terme « étourdissements » inclut l'expression « sensation ébrieuse ».

La recherche d'interactions en fonction du sexe n'a révélé aucune différence d'importance clinique liée à ce facteur démographique au chapitre de la survenue des effets indésirables.

Effets indésirables fréquents durant les essais cliniques comparatifs avec placebo de courte durée  
 Au cours des études sur la schizophrénie, la somnolence (14 %), les symptômes extrapyramidaux (14 %) et les infections des voies respiratoires (8 %) sont les effets indésirables observés le plus souvent en rapport avec la ziprasidone (fréquence d'au moins 5 %), leur fréquence étant au moins le double de celle observée chez les témoins sous placebo.

### **Relation entre la dose et les effets indésirables survenus au cours des essais comparatifs avec placebo de courte durée**

Une analyse des résultats groupés de ces 4 études sur la schizophrénie a révélé une relation apparente entre l'effet indésirable et la dose dans les cas suivants : asthénie, hypotension orthostatique, anorexie, sécheresse buccale, ptialisme, arthralgie, anxiété, étourdissements, dystonie, hypertonie, somnolence, tremblements, rhinite, éruption cutanée et troubles de la vision.

## Symptômes extrapyramidaux (SEP) – Schizophrénie

La fréquence des SEP rapportée chez les patients traités par la ziprasidone au cours des essais comparatifs avec placebo de courte durée se chiffre à 14 % comparativement à 8 % pour le placebo. La prescription de médicaments contre les SEP et les troubles du mouvement était autorisée. Toutefois, lorsqu'un trouble du mouvement d'importance clinique se manifestait durant l'étude, qu'il soit observé par le clinicien ou rapporté spontanément par le patient, ou lorsqu'un trouble du mouvement d'importance clinique déjà présent au début de l'étude s'aggravait durant celle-ci ou nécessitait l'administration d'anticholinergiques ou de propranolol, il était rapporté comme effet indésirable, avec son intensité. Les données obtenues de manière objective au cours de ces études, au moyen de l'échelle de Simpson-Angus (pour évaluer les SEP) et de l'échelle d'acathisie de Barnes, n'ont généralement pas montré de différence entre la ziprasidone et le placebo.

**Tableau 2. Fréquence des symptômes extrapyramidaux apparus au cours du traitement durant les essais comparatifs avec placebo de courte durée portant sur la schizophrénie**

Symptômes extrapyramidaux	Pourcentage de sujets ayant signalé l'effet indésirable	
	Ziprasidone N = 702	Placebo N = 273
Manifestations dystoniques <sup>1</sup>	4,0 %	2,2 %
Parkinsonisme <sup>2</sup>	10,7 %	5,1 %
Manifestations acathisiques <sup>3</sup>	8,4 %	7,0 %
Manifestations dyskinétiques <sup>4</sup>	1,9 %	2,9 %
Manifestations résiduelles <sup>5</sup>	0,3 %	0,4 %
Tout type de manifestation extrapyramidale	21,7 %	15,0 %

<sup>1</sup> Les termes suivants, tirés du dictionnaire COSTART, font aussi partie de cette catégorie d'effets indésirables signalés par les patients : dystonie, crise oculogyre.

<sup>2</sup> Les termes suivants, tirés du dictionnaire COSTART, font aussi partie de cette catégorie d'effets indésirables signalés par les patients : anomalie de la démarche, akinésie, phénomène de la roue dentée, syndrome extrapyramidal, hypokinésie, hypertonie musculaire, tremblements.

<sup>3</sup> Les termes suivants, tirés du dictionnaire COSTART, font aussi partie de cette catégorie d'effets indésirables signalés par les patients : acathisie.

<sup>4</sup> Les termes suivants, tirés du dictionnaire COSTART, font aussi partie de cette catégorie d'effets indésirables signalés par les patients : dyskinésie, paralysie, dyskinésie tardive.

<sup>5</sup> Les termes suivants, tirés du dictionnaire COSTART, font aussi partie de cette catégorie d'effets indésirables signalés par les patients : fasciculations.

### Dystonie

Chez les patients sensibles, les symptômes dystoniques (contractions involontaires et prolongées de groupes musculaires) peuvent survenir durant les premiers jours du traitement. Ces symptômes comprennent : des spasmes des muscles du cou, qui peuvent provoquer une sensation de constriction du pharynx, des troubles de déglutition, des difficultés respiratoires et/ou une protrusion de la langue. Même si ces symptômes peuvent survenir à la suite de l'administration de doses faibles, en général, ils sont plus fréquents et plus graves à la suite de l'administration de doses fortes d'antipsychotiques puissants de première génération. Un risque élevé de dystonie aiguë s'observe chez les hommes et dans les groupes de sujets jeunes.

## **Altérations des signes vitaux**

La ziprasidone est associée à de l'hypotension orthostatique (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Hypotension orthostatique*).

## **Altérations de l'ECG**

La ziprasidone s'associe à un allongement de l'intervalle QTc (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Allongement de QT*). Dans les essais sur la schizophrénie, la ziprasidone a été associée à une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 1,4 battement par minute, comparativement à une diminution de 0,2 battement par minute chez les témoins recevant un placebo.

## **Gain pondéral**

On a comparé les proportions de patients satisfaisant au critère de gain pondéral de 7 % ou plus à l'issue des 4 essais comparatifs avec placebo de 4 et 6 semaines sur la schizophrénie; les résultats révèlent que la ziprasidone s'associe à une fréquence de gain pondéral significativement plus élevée que le placebo (10 % vs 4 %). Un gain pondéral médian de 0,5 kg a été observé chez les patients sous ziprasidone, tandis qu'aucune variation du poids médian n'a été constatée chez les témoins recevant le placebo. Dans cet ensemble d'essais cliniques, le gain pondéral a été rapporté comme un effet indésirable par 0,4 % des patients sous ziprasidone et 0,4 % des témoins sous placebo.

Au cours d'un traitement de longue durée par la ziprasidone, une classification initiale des patients selon leur indice de masse corporelle (IMC) a révélé que les sujets ayant l'IMC le plus faible (< 23) affichaient le gain pondéral moyen le plus élevé et la plus forte fréquence de gain pondéral d'importance clinique (> 7 % du poids), comparativement aux patients ayant un poids normal (IMC : 23 à 27) ou un excès de poids (IMC > 27). La variation moyenne du poids était de +1,4 kg chez les patients ayant un « faible » IMC au début de l'étude; elle était nulle chez les patients ayant un IMC « normal » et elle était de -1,3 kg chez les patients ayant un IMC « élevé ».

## **Effets indésirables peu courants (< 1 %) du médicament observés au cours des essais cliniques – Schizophrénie**

### **Autres effets indésirables observés durant l'évaluation de la ziprasidone avant la commercialisation**

Tous les effets signalés, liés au traitement sont énumérés, sauf ceux qui figurent déjà dans le tableau 1 ou dans d'autres sections. Il importe de souligner que, même si les effets rapportés se sont produits durant un traitement par la ziprasidone en capsules, ils n'étaient pas nécessairement causés par ce traitement.

Les effets indésirables sont regroupés selon l'appareil ou le système touché et présentés par ordre décroissant de fréquence selon les définitions suivantes : les effets indésirables fréquents se sont produits chez au moins 1 patient sur 100 (seuls ceux qui n'ont pas déjà été mentionnés dans le tableau des résultats des essais comparatifs avec placebo sont énumérés ici); les effets indésirables peu fréquents se sont produits chez 1 patient sur 100 à 1 patient sur 1 000; les effets indésirables rares se sont produits chez moins de 1 patient sur 1 000.

**Organisme dans son ensemble** — Fréquents : douleurs abdominales, syndrome grippal, fièvre, chute accidentelle, œdème de la face, frissons, réaction de photosensibilisation, douleur au flanc, hypothermie et accident d'automobile. Rares : sensation de chaleur.

**Système cardiovasculaire** — Fréquents : hypertension. Peu fréquents : bradycardie, angine de poitrine et fibrillation auriculaire. Rares : bloc AV du 1<sup>er</sup> degré, bloc de branche, phlébite, embolie pulmonaire, cardiomégalie, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, thrombophlébite profonde, myocardite et thrombophlébite.

**Appareil digestif** — Fréquents : vomissements. Peu fréquents : rectorragie, dysphagie et œdème de la langue. Rares : hémorragie des gencives, ictère, fécalome, hausse de la gamma-glutamyltransférase, hématurie, ictère cholestasique, hépatite, hépatomégalie, leucoplasie buccale, infiltration graisseuse du foie et méléna.

**Système endocrinien** — Rares : hypothyroïdie, hyperthyroïdie et thyroïdite.

**Système hémato-lymphatique** — Peu fréquents : anémie, ecchymoses, leucocytose, leucopénie, éosinophilie et lymphadénopathie. Rares : thrombocytopénie, anémie hypochrome, lymphocytose, monocytose, basophilie, lymphœdème, polyglobulie et thrombocythémie.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** — Peu fréquents : soif, hausse des transaminases, œdème périphérique, hyperglycémie, hausse de la créatine phosphokinase, hausse de la phosphatase alcaline, hypercholestérolémie, déshydratation, hausse de la lactate-déshydrogénase, albuminurie et hypokaliémie. Rares : hausse de l'azote uréique du sang, hausse de la créatinine, hyperlipémie, hypocholestérolémie, hyperkaliémie, hypochlorémie, hypoglycémie, hyponatrémie, hypoprotéinémie, baisse de la tolérance au glucose, goutte, hyperchlorémie, hyperuricémie, hypocalcémie, réaction hypoglycémique, hypomagnésémie, cétose et alcalose respiratoire.

**Appareil locomoteur** — Peu fréquent : ténosynovite. Rare : myopathie.

**Système nerveux** — Fréquents : agitation, tremblements, dyskinésies, hostilité, paresthésie, confusion, vertige, hypokinésie, hyperkinésie, troubles de la démarche, crise oculogyre, hypoesthésie, ataxie, amnésie, phénomène de la roue dentée, délire, hypotonie, akinésie, dysarthrie, syndrome de sevrage, syndrome bucco-lingual, choréoathétose, diplopie, incoordination et neuropathie. Rares : myoclonie, nystagmus, torticolis, paresthésie péribuccale, opisthotonos, accentuation des réflexes et trismus.

**Appareil respiratoire** — Fréquent : dyspnée. Peu fréquents : pneumonie et épistaxis. Rares : hémoptysie et spasme de la glotte.

**Peau et annexes cutanées** — Peu fréquents : éruption maculopapuleuse, urticaire, alopecie, eczéma, dermatite exfoliative, dermatite de contact et éruption vésiculobulleuse. Toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS).

**Organes sensoriels** — Peu fréquents : conjonctivite, sécheresse oculaire, acouphènes, blépharite, cataracte et photophobie. Rares : hémorragie oculaire, déficit du champ visuel, kératite et kératoconjonctivite.



**Appareil génito-urinaire** — Peu fréquents : impuissance, troubles de l'éjaculation, aménorrhée, hématurie, ménorragie, lactation chez la femme, polyurie, rétention urinaire, métrorragie, dysfonction sexuelle chez l'homme, anorgasmie et glycosurie. Rares : gynécomastie, hémorragie vaginale, nycturie, oligurie, dysfonction sexuelle chez la femme et hémorragie utérine.

### **Manie du trouble bipolaire**

Effets indésirables ayant mis fin au traitement durant les essais comparatifs avec placebo de courte durée

Au total, 5,5 % des patients (25/457) traités par la ziprasidone au cours d'essais comparatifs avec placebo de courte durée ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable, contre 3,1 % (7/224) des témoins qui prenaient un placebo. Les effets indésirables le plus souvent associés à l'abandon (> 0,5 %) parmi les patients traités par la ziprasidone sont les effets touchant le système nerveux (17/457; 3,7 %), l'appareil digestif (5/457; 1,1 %) et l'organisme dans son ensemble (4/457; 0,9 %).

Effets indésirables ayant atteint une fréquence d'au moins 2 % durant les essais comparatifs avec placebo de courte durée sur la manie associée au trouble bipolaire

Le tableau 3 présente la fréquence des effets indésirables survenus au cours des essais chez au moins 2 % des patients traités par la ziprasidone et à une fréquence supérieure à celle enregistrée dans le groupe placebo chez des patients atteints d'un trouble bipolaire.

**Tableau 3. Fréquence des effets indésirables apparus au cours du traitement durant les essais comparatifs avec placebo de courte durée (maximum : 3 semaines) portant sur la manie associée au trouble bipolaire**

<b>Appareil ou système – Terme privilégié dans COSTART</b>	<b>Ziprasidone (n = 457)</b>	<b>Placebo (n = 224)</b>
<b>Organisme dans son ensemble</b>		
Céphalée	67 (14,7 %)	31 (13,8 %)
Asthénie	21 (4,6 %)	3 (1,3 %)
Douleur	15 (3,3 %)	5 (2,2 %)
Blessure accidentelle	14 (3,1 %)	3 (1,3 %)
<b>Appareil cardiovasculaire</b>		
Hypertension	10 (2,2 %)	3 (1,3 %)
<b>Appareil digestif</b>		
Nausée	32 (7,0 %)	13 (5,8 %)
Dyspepsie	30 (6,6 %)	11 (4,9 %)
Constipation	25 (5,5 %)	11 (4,9 %)
Diarrhée	17 (3,7 %)	7 (3,1 %)
Vomissement	17 (3,7 %)	5 (2,2 %)
Troubles dentaires	17 (3,7 %)	5 (2,2 %)
Sécheresse buccale	16 (3,5 %)	6 (2,7 %)
Ptyalisme	12 (2,6 %)	1 (0,4 %)
<b>Système nerveux</b>		
Somnolence	104 (22,8 %)	19 (8,5 %)

<b>Appareil ou système – Terme privilégié dans COSTART</b>	<b>Ziprasidone (n = 457)</b>	<b>Placebo (n = 224)</b>
Syndrome extrapyramidal	62 (13,6 %)	11 (4,9 %)
Acathisie	59 (12,9 %)	10 (4,5 %)
Étourdissement	49 (10,7 %)	9 (4,0 %)
Dystonie	32 (7,0 %)	3 (1,3 %)
Tremblements	23 (5,0 %)	6 (2,7 %)
Hypertonie	22 (4,8 %)	3 (1,3 %)
Agitation	19 (4,2 %)	9 (4,0 %)
Anxiété	17 (3,7 %)	6 (2,7 %)
Dyskinésie	11 (2,4 %)	1 (0,4 %)
<b>Appareil respiratoire</b>		
Pharyngite	10 (2,2 %)	1 (0,4 %)
<b>Skin et annexes cutanées</b>		
Prurit	15 (3,3 %)	5 (2,2 %)
<b>Organes sensoriels</b>		
Troubles visuels	18 (3,9 %)	4 (1,8 %)

Effets indésirables fréquents durant les essais cliniques comparatifs avec placebo de courte durée

Au cours des essais sur la manie associée au trouble bipolaire, la somnolence, l'acathisie, les étourdissements, la dystonie et le syndrome extrapyramidal sont les effets indésirables observés le plus souvent en rapport avec la ziprasidone (fréquence d'au moins 5 %) et à une fréquence au moins deux fois plus élevée que chez les témoins sous placebo.

### **Altérations de l'ECG**

La ziprasidone s'associe à un allongement de l'intervalle QTc (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Allongement de QT**).

### **Symptômes extrapyramidaux (SEP) – Manie du trouble bipolaire**

La fréquence du syndrome extrapyramidal et des autres effets indésirables liés aux SEP rapportée chez les patients traités par la ziprasidone au cours des essais comparatifs avec placebo de courte durée a été plus élevée que dans le groupe placebo. La prescription de médicaments contre les SEP et les troubles du mouvement était autorisée. Toutefois, lorsqu'un trouble du mouvement d'importance clinique se manifestait durant l'étude, qu'il soit observé par le clinicien ou rapporté spontanément par le patient, ou lorsqu'un trouble du mouvement d'importance clinique déjà présent au début de l'étude s'aggravait durant celle-ci ou nécessitait l'administration d'anticholinergiques ou de propranolol, il était rapporté comme effet indésirable, avec son intensité. Dans toutes les études, les effets indésirables liés aux SEP étaient en général d'intensité légère, fonction de la dose et réversibles (par réduction de la dose et/ou administration d'antiparkinsoniens). Les données obtenues de manière objective au cours de ces études, au moyen de l'échelle de Simpson-Angus (pour évaluer les SEP) et de l'échelle d'acathisie de Barnes, n'ont généralement pas montré de différence entre la ziprasidone et le placebo.

**Tableau 4. Fréquence de symptômes extrapyramidaux associés au traitement observée dans le cadre des études comparatives de courte durée contre placebo portant sur la manie associée au trouble bipolaire**

Symptômes extrapyramidaux	Pourcentage de sujets ayant signalé l'effet indésirable	
	Ziprasidone N=457	Placebo N=224
Manifestations dystoniques <sup>1</sup>	8,3 %	1,8 %
Parkinsonisme <sup>2</sup>	23,6 %	8,9 %
Manifestations acathisiques <sup>3</sup>	13,1 %	4,5 %
Manifestations dyskinétiques <sup>4</sup>	3,9 %	0,9 %
Manifestations résiduelles <sup>5</sup>	0,4 %	0,9 %
Tout type de manifestation extrapyramidale	40,3 %	15,6 %

<sup>1</sup> Les termes suivants, tirés du dictionnaire COSTART, font aussi partie de cette catégorie d'effets indésirables signalés par les patients : dystonie, myoclonie, crise oculogyre, torticolis, trismus.

<sup>2</sup> Les termes suivants, tirés du dictionnaire COSTART, font aussi partie de cette catégorie d'effets indésirables signalés par les patients : anomalie de la démarche, syndrome extrapyramidal, hypertonie, hypokinésie, hypertonie musculaire, tremblements.

<sup>3</sup> Les termes suivants, tirés du dictionnaire COSTART, font aussi partie de cette catégorie d'effets indésirables signalés par les patients : acathisie, hyperkinésie.

<sup>4</sup> Les termes suivants, tirés du dictionnaire COSTART, font aussi partie de cette catégorie d'effets indésirables signalés par les patients : dyskinésie, paralysie, dyskinésie tardive.

<sup>5</sup> Les termes suivants, tirés du dictionnaire COSTART, font aussi partie de cette catégorie d'effets indésirables signalés par les patients : fasciculations.

### **Effets indésirables peu courants (<1 %) du médicament observés au cours des essais cliniques – Trouble bipolaire**

Tous les effets survenus durant le traitement sont énumérés, sauf ceux qui figurent déjà dans le tableau 3 ou dans d'autres sections. Il importe de souligner que, même si les effets rapportés se sont produits durant un traitement par les capsules de ziprasidone, ils n'étaient pas nécessairement causés par ce traitement.

Les effets indésirables sont regroupés selon l'appareil ou le système touché et présentés par ordre décroissant de fréquence selon les définitions suivantes : les effets indésirables fréquents se sont produits chez au moins 1 patient sur 100 (seuls ceux qui n'ont pas déjà été mentionnés dans le tableau des résultats des essais comparatifs avec placebo sont énumérés ici); les effets indésirables peu fréquents se sont produits chez 1 patient sur 100 à 1 patient sur 1 000; les effets indésirables rares se sont produits chez moins de 1 patient sur 1 000.

**Organisme dans son ensemble** – Fréquent : douleurs abdominales, douleurs dorsales, douleurs au cou. Peu fréquents : douleurs thoraciques, infection, abcès œdème de la face, fièvre, syndrome grippal, bouffées de chaleur, réaction allergique, cellulite, douleurs rétrosternales, frissons infection bactérienne, résultats anormaux aux épreuves de laboratoire et idées suicidaires

**Système cardiovasculaire** – Peu fréquent : hypotension, tachycardie, palpitation, bloc de branche,

migraine, bradycardie, hémorragie, pâleur, hypotension orthostatique, allongement de l'intervalle QT et syncope.

**Appareil digestif** – Fréquents : gastrite, flatulences, œdème de la langue, dysphagie et anorexie. Peu fréquents : augmentation de l'appétit, gastroentérite, duodénite, fécalome, gingivite, hémorragie des gencives, ulcération buccale, parodontite et ulcère gastrique.

**Système hémato-lymphatique** – Peu fréquents : ecchymoses et leucopénie.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** – Peu fréquents : œdème, œdème périphérique, soif, hypocalcémie, alcalose respiratoire, hausse de la transaminase glutamique oxaloacétique sérique, gain pondéral et perte pondérale.

**Appareil locomoteur** – Fréquents : myalgies. Peu fréquents : arthralgie, troubles articulaires, crampes dans les jambes, myasthénie, douleur osseuse, arthrose, fracture osseuse accidentelle, myopathie et enflure douloureuse.

**Système nerveux** – Fréquents : insomnie, paralysie, dépressions, troubles d'élocution, rêves anormaux, troubles de la démarche, hypoesthésie et crise oculogyre. Peu fréquents : réaction maniaque, hypertonie musculaire, troubles de la pensée, hypokinésie, syndrome de sevrage, trouble affectif bipolaires – maniaque, convulsions tonico-cloniques, nervosité, fasciculations, vertiges, amnésie, apathie, ataxie, trouble affectif bipolaire – dépressif, confusion, délire, dépersonnalisation, hallucinations, hyperkinésie, réaction dépressive maniaque, paresthésie, trouble de la personnalité, trouble du sommeil, torticolis et trismus.

**Appareil respiratoire** – Fréquents : infection des voies respiratoires, dyspnée, rhinite, aggravation de la toux et troubles respiratoires, Peu fréquents : asthme, sinusite, bronchite, hoquet et hypoxie.

**Peau et annexes cutanées** – Fréquents : éruption cutanée et dermatomycose. Peu fréquents : transpiration, acné, éruption maculopapuleuse, sécheresse de la peau, urticaire, alopecie, dermatite, dermatite exfoliative, herpès simplex et affection cutanée.

**Organes sensoriels** – Fréquents : otalgie. Peu fréquents : photophobie conjonctivite, acouphènes, troubles de l'oreille, otite moyenne, sécheresse oculaire et otite externe.

**Appareil génito-urinaire** – Fréquents : vaginite et dysménorrhée. Peu fréquents : fréquence mictionnelle accrue, polyurie, infection des voies urinaires, dyspareunie, lactation chez la femme, mastite chez la femme, spasmes de l'utérus, dysurie, érection, incontinence urinaire, anorgasmie et douleurs mammaires.

### **Effets indésirables chez les enfants et les adolescents (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de la ziprasidone n'ayant pas été établies chez les moins de 18 ans, son emploi est déconseillé chez ces patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants et adolescents). Il faut considérer que tous les effets indésirables du médicament décrits précédemment et survenus chez des adultes atteints d'un trouble bipolaire ou de schizophrénie pourraient se produire chez des enfants et des adolescents traités par la

ziprasidone. Les autres effets indésirables d'intérêt observés dans les deux études menées auprès de patients de moins de 18 ans sont énumérés dans le tableau suivant. Les effets présentés sont ceux qui soit 1) étaient plus marqués que chez l'adulte (fréquence de l'événement plus élevée que chez l'adulte, écart de fréquence plus important par comparaison au groupe placebo ou intensité plus importante) soit 2) n'ont été relevés que dans la population de moins de 18 ans et dont la fréquence était plus élevée avec le traitement actif qu'avec le placebo.

**Tableau 5. Effets indésirables – survenus au cours du traitement de courte durée (4 semaines) chez des jeunes de 10 à 17 ans atteints d'un trouble bipolaire – jugés pires chez les enfants que chez les adultes ou exclusifs aux enfants, et plus fréquents que ceux observés dans le groupe placebo.**

Système ou appareil et effet indésirable selon MedDRA	Pourcentage de sujets touchés	
	Ziprasidone (n=149)	Placebo (n=88)
<b>Troubles oculaires</b>		
Vision trouble	6 %	1 %
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Nausée	14 %	7 %
Vomissements	8 %	1 %
Douleur abdominale <sup>a</sup>	13 %	7 %
<b>Troubles généraux</b>		
Fatigue	15 %	7 %
<b>Anomalies des épreuves de laboratoire</b>		
Élévation de la prolactinémie <sup>b</sup>	11 % 6 % (garçons) 17 % (filles)	1 % 3 % (garçons) 0 % (filles)
Élévation de l'insulinémie <sup>c</sup>	6 %	0 %
Élévation du nombre total (absolu) de polynucléaires neutrophiles <sup>d</sup>	4 %	0 %
Élévation du taux d'ALAT <sup>e</sup>	2 %	0 %
Élévation du taux de testostérone (filles) <sup>f</sup>	17 %	3 %
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Symptômes extrapyramidaux <sup>g</sup>	30 %	7 %
Sédation, somnolence	56 %	14 %
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Infection des voies respiratoires supérieures	5 %	0 %
<b>Troubles mentaux</b>		
Insomnie	9 %	3 %
Agitation	5 %	1 %

Comprend les données recueillies dans les 6 jours ayant suivi l'administration de la dernière dose du médicament.

Les sujets étaient comptés seulement une fois par traitement dans chaque rangée.

Code utilisé : *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (v14.0)

- a La douleur abdominale englobait les termes suivants : malaise abdominal, douleur abdominale, douleur abdominale haute, douleur abdominale basse.
- b Prolactinémie : >19,47 µg/L pour les garçons (>1,1 fois la limite supérieure de la normale [LSN], établie à 17,7 µg/L); >32,12 µg/L chez les filles (>1,1 la LSN, qui est établie à 29,2 µg/L) à quelque évaluation que ce soit. Chez deux sujets, la prolactinémie dépassait 60 µg/L (filles traitées par la ziprasidone, taux de 64 µg/L et de 101 µg/L). Le terme *prolactine* a été mentionné dans le groupe ziprasidone (n = 114) et dans le groupe placebo (n = 71).
- c Insulinémie : >32,4 µU/ml (>1,2 fois la LSN, établie à 27 µU/ml) à quelque évaluation que ce soit. La valeur maximale observée

se chiffrait à 56 µU/mL. Le terme *insuline* a été mentionné dans le groupe ziprasidone (n = 88) et dans le groupe placebo (n = 54).

- d Nombre total (absolu) de polynucléaires neutrophiles : > 9 360 par µL (>1.2 fois la LSN, établie à 7 800 par µL) à quelque évaluation que ce soit. Les valeurs pouvaient atteindre 15 600 par µL. Le terme *nombre total (absolu) de polynucléaires neutrophiles* a été mentionné dans le groupe ziprasidone (n = 107) et dans le groupe placebo (n = 74)
- e Taux d'ALAT >3 fois la LSN, établie à 30 U/L pour les garçons et à 20 U/L pour les filles. Le terme *ALAT* a été mentionné dans le groupe ziprasidone (n = 132) et dans le groupe placebo (n = 84).
- f Taux de testostérone : >1.2 fois la LSN, établie à 40 ng/dL et >1.2 fois la valeur initiale chez les sujets dont la valeur initiale était anormale (ce qui était le cas de 4 filles sur 8 dans le groupe ziprasidone et de la seule fille du groupe placebo). Le terme *élévation du taux de testostérone chez les filles* a été mentionné dans le groupe ziprasidone (n = 46) et dans le groupe placebo (n = 29).
- g Sont regroupés sous « symptômes extrapyramidaux » les effets indésirables suivants : acathisie, raideur musculosquelettique, tremblement, trouble extrapyramidal, dystonie, hypersalivation, dyskinésie, fasciculations, tic, spasmes musculaires, phénomène de la roue dentée, trouble de la démarche et torticolis.

**Tableau 6. Effets indésirables – survenus au cours du traitement de courte durée (6 semaines) chez des jeunes de 13 à 17 ans atteints de schizophrénie – jugés pires chez les enfants que chez les adultes ou exclusifs aux enfants, et plus fréquents que ceux observés dans le groupe placebo.**

Système ou appareil et effet indésirable selon MedDRA	Pourcentage de sujets touchés	
	Ziprasidone (n = 193)	Placebo (n = 90)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Nausée	10 %	2 %
Vomissements	6 %	3 %
<b>Troubles généraux</b>		
Fatigue	9 %	4 %
<b>Anomalies des épreuves de laboratoire</b>		
Élévation de la prolactinémie <sup>a</sup>	20 % 24 % (garçons) 14 % (filles)	5 % 8 % (garçons) 0 % (filles)
Diminution du taux de bicarbonate <sup>b</sup>	17 %	6 %
Élévation du taux de monocytes <sup>c</sup>	7 %	2 %
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Symptômes extrapyramidaux <sup>d</sup>	25 %	7 %
Sédation, somnolence	24 %	7 %
Étourdissements	9 %	1 %

Comprend les données recueillies dans les 6 jours ayant suivi l'administration de la dernière dose du médicament. Les sujets étaient comptés seulement une fois par traitement dans chaque rangée.

Code utilisé : *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (version 14.0)

- a Prolactinémie : > 19,47 µg/L pour les garçons (> 1,1 fois la LSN, établie à 17,7 µg/L); > 32,12 µg/L chez les filles (> 1,1 fois la LSN, qui est établie à 29,2 µg/L) à quelque évaluation que ce soit. Chez un sujet, la prolactinémie dépassait 60 µg/L (fille traitée par la ziprasidone, taux de 98,3 µg/L). Le terme *élévation de la prolactinémie* a été mentionné dans le groupe ziprasidone (n = 50) et dans le groupe placebo (n = 20).
- b Taux de bicarbonate : < 19,8 mEq/L (< 0,9 fois la limite inférieure de la normale [LIN], établie à 22 par µL) à quelque évaluation que ce soit. Le taux de bicarbonate le plus faible observé dans le groupe ziprasidone se chiffrait à 15 mEq/L. Le terme *diminution du taux de bicarbonate* a été mentionné dans le groupe ziprasidone (n = 95) et dans le groupe placebo (n = 49).
- c Taux de monocytes : > 11 % (> 1,2 fois la LSN, établie entre 9 et 10 %) à quelque évaluation que ce soit. Le taux le plus élevé observé dans le groupe ziprasidone se chiffrait à 17 %. Le terme *élévation du taux de monocytes* a été mentionné dans le groupe ziprasidone (n = 172) et dans le groupe placebo (n = 84).

- d Sont regroupés sous « symptômes extrapyramidaux » les effets indésirables suivants : trouble de la démarche, rigidité musculaire, spasmes musculaires, fasciculations, torticolis, raideur musculosquelettique, acathisie, hypersalivation, dyskinésie, dystonie, trouble extrapyramidal, hypokinésie, tremblement de repos associé à la maladie de Parkinson, tremblement et expression faciale figée.

### **Gain pondéral chez les enfants et les adolescents**

Au cours d'une étude comparative avec placebo portant sur des jeunes de 10 à 17 ans atteints d'un trouble bipolaire, le gain pondéral moyen a été de 0,7 kg dans le groupe ziprasidone et de 0,8 kg dans le groupe placebo. Au total, 6,9 % des patients traités par la ziprasidone ont vu leur poids augmenter de  $\geq 7$  %, comparativement à 3,7 % des patients sous placebo.

Lors de l'étude ouverte pour laquelle les patients bipolaires de l'étude mentionnée ci-dessus ont été recrutés, 41 % (67/169) des patients ont terminé 26 semaines de traitement par la ziprasidone. Au bout de cette période, le gain pondéral moyen s'établissait à 3,9 kg, et 30 % des patients avaient vu leur poids augmenter de  $\geq 7$  %, sans correction pour la croissance normale. Pour tenir compte de la croissance sur 26 semaines, on a établi qu'un changement cliniquement significatif correspondait à un écart-type d'au moins 0,5 du score z d'IMC par rapport à la valeur initiale; 16 % des patients sous ziprasidone répondaient à ce critère après 26 semaines de traitement.

Dans une étude comparative avec placebo de 6 semaines menée chez des adolescents de 13 à 17 ans atteints de schizophrénie, la variation moyenne du poids a été de -0,1 kg dans le groupe ziprasidone et de 0,0 kg dans le groupe placebo. Au total, 4 % des patients du groupe ziprasidone ont vu leur poids augmenter de  $> 7$  %, par comparaison à 0 % des patients du groupe placebo.

Lors de l'étude ouverte pour laquelle les patients schizophrènes de l'étude mentionnée ci-dessus ont été recrutés, 34 % (76/221) des patients ont terminé 26 semaines de traitement par la ziprasidone, et 13 % des patients ont vu leur poids augmenter de  $\geq 7$  %, sans correction pour la croissance normale. Au bout de 26 semaines, le gain pondéral moyen s'établissait à 1,7 kg. Pour tenir compte de la croissance sur 26 semaines, on a établi qu'un changement cliniquement significatif correspondait à un écart-type d'au moins 0,5 du score z d'IMC par rapport à la valeur initiale; 8 % des patients sous ziprasidone répondaient à ce critère après 26 semaines de traitement.

### **Symptômes extrapyramidaux (SEP) chez les enfants et les adolescents:**

Les données recueillies sur les SEP chez les moins de 18 ans sont tirées d'une étude comparative avec placebo de courte durée visant à évaluer la monothérapie chez les patients bipolaires (étude de 4 semaines; patients de 10 à 17 ans) et les patients schizophrènes (étude de 6 semaines; patients de 13 à 17 ans). Dans un cas comme dans l'autre, l'écart ziprasidone-placebo quant à l'incidence d'effets indésirables pouvant être liés à des SEP était beaucoup plus marqué que celui observé dans des populations d'adultes ayant les mêmes affections (l'incidence de SEP chez les patients sous ziprasidone a été de 30 % et de 25 %, respectivement dans les cas de trouble bipolaire et de schizophrénie, alors qu'elle était de 7 % chez les sujets sous placebo dans les deux études). Parmi les manifestations relevées, on comptait l'acathisie, l'hypersalivation, la dyskinésie, la dystonie, le trouble de la démarche, un trouble extrapyramidal, les spasmes musculaires/fasciculations, la raideur musculosquelettique, le tremblement et le torticolis.

Données de l'étude ouverte sur le trouble bipolaire : Au cours de l'étude ouverte de 26 semaines, 18 % (29/162) des patients ont connu des SEP. Toutes les manifestations étaient

d'intensité légère ou modérée. En présence de SEP, on a réduit la posologie chez 21 % (6/29) des patients et on a mis fin au traitement chez 7 % (2/29) des patients. Chez les jeunes atteints d'un trouble bipolaire, les SEP dignes de mention, outre ceux déjà énumérés ci-dessus, ont été les suivants : tics, rigidité pallidale, syndrome des jambes sans repos et dysarthrie.

Données de l'étude ouverte sur la schizophrénie : Au cours de l'étude ouverte de 26 semaines pour laquelle ont été recrutés les sujets de l'étude comparative avec placebo sur la schizophrénie, 15 % (34/221) des patients ont connu des SEP. Parmi eux, 8 % (3/34) ont présenté un SEP grave. On a réduit la posologie pour 30 % (10/34) des patients qui présentaient des SEP, mais on n'a mis fin au traitement dans aucun cas. Chez la population de schizophrènes, les SEP dignes de mention, outre les manifestations énumérées ci-dessus, ont été les suivants : dyskinésie tardive, syndrome des jambes sans repos, expression faciale figée et crise oculogyre.

Bien que la majorité des manifestations indésirables extrapyramidales n'aient pas duré au-delà de la période d'étude, certaines ont persisté jusqu'à la fin de l'étude ouverte et de l'étude comparative.

### **Allongement de l'intervalle QTc**

La ziprasidone a été associée à un allongement léger ou modéré (lié à la dose) de l'intervalle QT lors des études cliniques sur le trouble bipolaire et la schizophrénie chez les enfants. Faute de données suffisantes, il est impossible de déterminer si cette population est plus sujette que les adultes à l'allongement de l'intervalle QT par la ziprasidone.

### **Anomalies des épreuves de laboratoire**

Les anomalies des résultats d'analyses de laboratoire observées au cours de la phase à double insu des deux études menées auprès d'enfants sont présentées aux tableaux 5 (trouble bipolaire) et 6 (schizophrénie). Soulignons que, lors des phases ouvertes, on a relevé un taux d'ALAT de 763 U/L chez un patient, qui s'accompagnait d'acathisie et de fatigue, de même qu'une élévation du taux d'ASAT. Aucune donnée de suivi n'est disponible. Une diminution du taux de bicarbonate a été signalée chez 32 % (44/136) des sujets de l'étude ouverte sur le trouble bipolaire et chez 23 % (47/201) des patients de l'étude ouverte sur la schizophrénie. On a signalé une élévation de la prolactinémie chez 7 % (10/134) et 20 % (17/86) des patients des mêmes études, respectivement. Un sujet de l'étude ouverte sur la schizophrénie a connu une élévation modérée de la prolactinémie comme effet indésirable.

### **Manifestations de type suicidaire :**

On a fait des recherches périodiques dans la base de données sur les effets indésirables de chacune des études portant sur l'emploi de la ziprasidone chez des enfants pour faire ressortir toutes les manifestations indésirables potentiellement liées au suicide. Un groupe d'experts ignorant les modalités des études a passé en revue ces manifestations et les a classées selon le système C-CASA (*Columbia Classification Algorithm for Suicide Assessment*). Les taux d'incidence précisés ci-après excluent les manifestations considérées comme des surdosages dus à des erreurs d'administration.

Au cours d'une étude comparative avec placebo de 4 semaines réunissant des enfants et des adolescents de 10 à 17 ans atteints d'un trouble bipolaire, l'incidence de manifestations indésirables potentiellement liées au suicide s'est établie à 5,4 % (8/149) pour la ziprasidone et à 5,9 % (5/88) pour le placebo. Lors de l'étude ouverte de 26 semaines pour laquelle des jeunes de



l'étude précitée ont été recrutés (n = 162), ce taux était de 9,3 % (15/162).

Au cours d'une étude comparative avec placebo de 6 semaines menés chez des adolescents de 13 à 17 ans atteints de schizophrénie, l'incidence de manifestations indésirables potentiellement liées au suicide était de 2,3 % (5/193) pour la ziprasidone et de 2,2 % (2/90) pour le placebo. Lors de l'étude ouverte de 26 semaines pour laquelle des jeunes de l'étude précitée ont été recrutés (n = 221), ce taux était de 4,1 % (9/221). Une fille de 17 ans (atteinte de schizophrénie, type désorganisé, sous 160 mg de ziprasidone) s'est suicidée.

L'innocuité et l'efficacité de la ziprasidone n'ayant pas été établies chez les moins de 18 ans, son emploi est déconseillé chez ces patients.

### **Effets indésirables signalés après la commercialisation**

Les effets indésirables non mentionnés précédemment qui ont été rapportés spontanément après la commercialisation de la ziprasidone sont énumérés ci-dessous (aucun lien de causalité avec la ziprasidone n'a été établi).

**Troubles cardiaques :** tachycardie et torsades de pointes (en présence de facteurs confusionnels multiples – voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Allongement de QT**);

**Troubles gastro-intestinaux :** dysphagie, œdème de la langue (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif**);

**Système hémato-lymphatique :** neutropénie, granulopénie et agranulocytose.

**Troubles du système immunitaire :** allergie

**Troubles métaboliques et nutritionnels :** coma diabétique et dyslipidémies

**Troubles du système nerveux :** affaissement facial, syndrome malin des neuroleptiques, syndrome sérotoninergique (ziprasidone seule ou associée à des agents sérotoninergiques) et dyskinésie tardive;

**Troubles mentaux :** insomnie et manie/hypomanie;

**Troubles rénaux et urinaires :** énurésie et incontinence;

**Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires :** galactorrhée et priapisme;

**Réactions cutanées et sous-cutanées :** angioœdème, éruption et syndrome de Stevens-Johnson, toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS);

**Troubles vasculaires :** hypotension orthostatique et syncope.

**Troubles du sommeil :** Des cas d'apnée du sommeil, avec ou sans gain de poids, ont été signalés lors de la prise d'antipsychotiques atypiques, dont la ziprasidone. Chez les patients à risque, par exemple ceux qui ont des antécédents d'apnée du sommeil, la ziprasidone doit être prescrite avec prudence.

Un risque de somnambulisme et de trouble alimentaire lié au sommeil a été signalé à la suite de l'emploi d'antipsychotiques atypiques, y compris la ziprasidone.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Les interactions médicamenteuses peuvent être d'ordre pharmacodynamique (effets combinés des 2 médicaments) ou pharmacocinétique (modification des concentrations plasmatiques). Les risques associés à la prise concomitante de ziprasidone et d'autres médicaments ont été évalués et sont décrits ci-dessous. Compte tenu des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de la ziprasidone, des interactions étaient prévisibles.

### **Interactions pharmacodynamiques**

1. La ziprasidone ne doit être associée à aucun autre médicament qui allonge l'intervalle QT (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
2. Puisque la ziprasidone agit principalement sur le SNC, la prudence s'impose lorsqu'elle est prise en concomitance avec d'autres agents à action centrale.
3. Comme elle tend à provoquer de l'hypotension, la ziprasidone peut accentuer les effets de certains antihypertenseurs.
4. La ziprasidone peut s'opposer aux effets de la lévodopa et des agonistes de la dopamine.

### **Interactions pharmacocinétiques**

#### **Interactions médicament-médicament**

##### **Effet d'autres médicaments sur la ziprasidone**

##### **Kétoconazole**

Administré à raison de 400 mg par jour pendant 5 jours, le kétoconazole, un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP3A4, a augmenté l'ASC et la  $C_{max}$  de la ziprasidone (80 mg, 2 f.p.j.) de 35 à 40 % environ. Durant un traitement au kétoconazole, la concentration sérique de S-méthyl-dihydroziprasidone mesurée au moment prévu du  $T_{max}$  de la ziprasidone a augmenté de 55 %. On n'a pas observé d'allongement additionnel de  $QT_c$ . Il faut s'attendre à ce que les autres inhibiteurs puissants de la CYP3A4 aient un effet semblable.

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de la CYP3A4 et de ziprasidone peut faire augmenter la concentration sérique de cette dernière. La portée clinique de cet effet potentiel n'est pas clairement établie.

##### **Carbamazépine**

La carbamazépine est un inducteur de la CYP3A4; l'administration de 200 mg de cet agent 2 f.p.j., pendant 25 jours a entraîné une diminution de l'ASC de la ziprasidone (20 mg, 2 f.p.j.) de 36 % environ. Cet effet peut s'intensifier avec l'administration de plus fortes doses de carbamazépine.

##### **Valproate et lamotrigine**

Les interactions entre la ziprasidone d'une part et le valproate ou la lamotrigine d'autre part n'ont pas fait l'objet d'études.

### **Cimétidine**

Administrée à raison de 800 mg par jour pendant 2 jours, la cimétidine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la ziprasidone (après une dose unique de 40 mg).

### **Antiacides**

L'administration concomitante de 30 mL de MAALOX<sup>MD</sup> et de ziprasidone (dose unique de 40 mg) n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la ziprasidone.

### **Benztrapine, propranolol ou lorazépam**

L'analyse pharmacocinétique, chez des patients atteints de schizophrénie participant aux essais comparatifs sur la ziprasidone, n'a révélé aucun signe d'interaction pharmacocinétique d'importance clinique avec la benztrapine, le propranolol ou le lorazépam.

### **Effet de la ziprasidone sur d'autres médicaments**

#### **Résumé au sujet du risque d'un effet sur le cytochrome P450**

Selon des études *in vitro*, la ziprasidone risque peu d'entraver la biotransformation des médicaments éliminés principalement par l'intermédiaire des isoenzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4. En accord avec ces observations *in vitro*, des études menées chez des volontaires normaux bien portants ont montré que la ziprasidone n'altérerait pas la biotransformation du dextrométhorphan, un substrat type de l'enzyme CYP2D6, ni celle de l'éthinylestradiol, un substrat de l'enzyme CYP3A4. Par conséquent, la ziprasidone ne risque guère d'avoir des interactions médicamenteuses d'importance clinique sous la médiation de ces enzymes (voir **Pharmacocinétique** sous **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

#### **Fixation aux protéines**

Le taux de fixation de la ziprasidone aux protéines plasmatiques *in vitro* n'a pas été modifié par la warfarine ni par le propranolol, 2 substances qui se lient fortement aux protéines; la ziprasidone n'a pas non plus modifié le taux de fixation de ces 2 substances aux protéines du plasma humain. Par conséquent, le risque d'interactions médicamenteuses avec la ziprasidone en raison d'un déplacement est minime.

#### **Dextrométhorphan**

Une étude chez des volontaires normaux et bien portants a montré que, conformément aux résultats obtenus *in vitro*, la ziprasidone n'altérerait pas la biotransformation du dextrométhorphan, un substrat type de l'enzyme CYP2D6, en son métabolite principal, le dextrophan. On n'a décelé aucune variation statistiquement significative du rapport des concentrations urinaires dextrométhorphan/dextrophan.

#### **Contraceptifs oraux**

Administrée à raison de 20 mg 2 f.p.j., la ziprasidone n'a pas modifié la pharmacocinétique de contraceptifs oraux pris en concomitance, en l'occurrence de l'éthinylestradiol (0,03 mg), un substrat de l'enzyme CYP3A4, et du lévonorgestrel (0,15 mg), un progestatif.

#### **Lithium**

La ziprasidone administrée à raison de 40 mg 2 f.p.j., en concomitance avec du lithium à raison

de 450 mg 2 f.p.j., pendant 7 jours n'a pas eu d'effet sur la concentration du lithium à l'état d'équilibre ni sur sa clairance rénale.

Étant donné que la ziprasidone et le lithium peuvent altérer la conduction cardiaque, leur association peut comporter un risque d'interactions pharmacodynamiques, y compris des arythmies.

**Médicaments du SNC ou alcool** – Comme la ziprasidone agit principalement sur le SNC, la prudence s'impose en cas d'association avec d'autres agents agissant sur le SNC, y compris l'alcool.

#### **Interactions médicament-aliments**

La présence d'aliments augmente de près du double l'absorption de la ziprasidone.

#### **Interactions médicament-herbe médicinale**

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre les plantes médicinales et la ziprasidone.

#### **Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire**

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

#### **Effets du médicament sur le style de vie**

##### **Usage du tabac**

D'après des études *in vitro* sur des enzymes hépatiques humaines, la ziprasidone serait un substrat de la CYP1A2; toutefois, la contribution de cette voie métabolique serait mineure. Conformément à ces résultats, l'analyse des données pharmacocinétiques de fumeurs et de non-fumeurs n'a pas révélé de différence pharmacocinétique importante en ce qui a trait aux paramètres pharmacocinétiques de la ziprasidone chez ces 2 populations.

## **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

En présence d'aliments, l'absorption de la ziprasidone augmente de près du double. Il est donc recommandé de prendre AURO-ZIPRASIDONE (chlorhydrate de ziprasidone) avec un repas.

**Voir Recommandations au sujet des facteurs de risque d'allongement de QT, Allongement de QT sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.**

### **Posologie recommandée et réglage posologique**

#### **Schizophrénie**

##### **Traitement initial**

Il est recommandé d'amorcer un traitement par AURO-ZIPRASIDONE à la dose de 40 mg, 2 f.p.j., prise avec un repas. Toutefois, une dose initiale de 20 mg 2 f.p.j. peut être préférable chez certains patients; la posologie quotidienne pourra être ajustée par la suite jusqu'à 80 mg, 2 f.p.j. en fonction de leur état clinique. Le cas échéant, il vaut mieux espacer les ajustements posologiques d'au moins 2 jours, étant donné qu'il faut 1 à 3 jours au médicament pour atteindre l'état d'équilibre.

On a évalué l'efficacité du médicament contre la schizophrénie pour des doses allant de 20 à 100 mg 2 f.p.j. au cours d'essais cliniques de courte durée, comparatifs avec placebo. La réponse tendait à être fonction de la dose entre 20 et 80 mg 2 f.p.j., mais les résultats n'étaient pas uniformes. Il est généralement déconseillé d'augmenter la dose au-delà de 80 mg 2 f.p.j. Au cours des essais cliniques, on n'a pas évalué systématiquement l'innocuité des doses supérieures à 100 mg 2 f.p.j.

### **Traitement d'entretien**

Chez les patients atteints de schizophrénie qui répondent au traitement par AURO-ZIPRASIDONE, il est recommandé de continuer avec la plus faible dose qui permette le maintien de la rémission. On a établi l'efficacité de la ziprasidone à raison de 20, 40 ou 80 mg 2 f.p.j. pour un traitement d'entretien d'une durée de 12 mois.

Il est recommandé de réévaluer périodiquement l'état des patients pour déterminer la nécessité de poursuivre le traitement d'entretien. Même si on ne dispose pas de preuves suffisantes pour établir la durée du traitement par la ziprasidone, l'efficacité d'un traitement d'entretien est bien établie dans le cas de nombreux autres antipsychotiques.

### **Trouble bipolaire**

#### *Manie du trouble bipolaire*

#### **Traitement initial**

Il est recommandé d'amorcer un traitement par la ziprasidone par voie orale à la dose de 40 mg, 2 f.p.j, prise avec un repas. La dose doit ensuite être portée à 60 ou 80 mg, 2 f.p.j. dès le 2<sup>e</sup> jour de traitement, puis réglée en fonction de la tolérance et de l'efficacité tout en étant maintenue entre 40 et 80 mg, 2 f.p.j. Au cours des essais cliniques à doses variables, la dose quotidienne moyenne s'est établie à environ 120 mg.

#### **Traitement d'entretien**

Les essais cliniques comparatifs ne fournissent pas de données qui permettent de guider un clinicien dans la prise en charge de longue durée d'un patient atteint de manie dont l'état s'est amélioré durant le traitement par la ziprasidone. Bien que l'on admette en général la pertinence de maintenir le traitement médicamenteux après la réponse au traitement de courte durée – tant pour maintenir la réponse initiale que pour prévenir un nouvel épisode maniaque – aucune évaluation systématique ne fournit de données appuyant l'emploi de la ziprasidone pour un traitement de plus longue durée (soit de plus de 3 semaines).

#### **Posologie chez les populations particulières**

Il n'est généralement pas nécessaire de faire des ajustements posologiques en fonction de l'âge, du sexe, de la race ou de la présence d'une atteinte rénale.

#### **Personnes âgées (> 65 ans)**

Compte tenu de la plus grande sensibilité de cette population, il faut envisager de prescrire une dose initiale plus faible, de régler la posologie plus lentement et de surveiller les patients âgés attentivement durant la période d'administration initiale lorsque les facteurs cliniques le justifient (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées**).

AURO-ZIPRASIDONE n'est pas indiqué pour le traitement des patients âgés atteints de démence (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes**).

### **Atteinte hépatique**

Il faut envisager de réduire la posologie en présence d'une insuffisance hépatique, étant donné que < 1 % de la dose de ziprasidone est éliminée par la voie rénale; de plus, on manque d'expérience quant à l'administration de ziprasidone dans les cas de détérioration grave de la fonction hépatique.

### **Oubli d'une dose**

En cas d'oubli d'une dose, il faut attendre l'heure de la prochaine dose; ne pas doubler la prochaine dose.

## **SURDOSAGE**

### **Symptômes**

Durant les essais antérieurs à la commercialisation, un surdosage accidentel ou intentionnel de ziprasidone a été documenté chez 10 malades. Ils ont tous survécu sans séquelles. La personne ayant pris la plus forte dose confirmée de médicament, soit 3 240 mg, a éprouvé pour seuls symptômes une sédation minime, des troubles de l'élocution et une hypertension passagère (200/95 mmHg).

Depuis la commercialisation de la ziprasidone, les effets indésirables suivants ont été le plus souvent signalés dans les cas de surdose de ziprasidone : symptômes extrapyramidaux, somnolence, tremblements et anxiété. On a également rapporté les signes suivants : hypertension, hypotension, diarrhée, tachycardie et allongement des intervalles QTc et QRS.

### **Traitement**

Il n'existe aucun antidote spécifique de la ziprasidone; elle ne s'élimine pas non plus par dialyse. Par ailleurs, il faut envisager la possibilité d'une ingestion de plusieurs médicaments.

En cas de surdosage aigu, dégager les voies aériennes et en maintenir la perméabilité; assurer également une oxygénation et une ventilation adéquates. Mettre en place un accès veineux et envisager un lavage gastrique (après intubation si le patient est inconscient); il faut aussi envisager l'administration de charbon activé et d'un laxatif. La possibilité d'un émoussement de la sensibilité, de crises convulsives ou d'une réaction dystonique de la tête et du cou après un surdosage s'associe à un risque d'aspiration si l'on provoque des vomissements.

Une surveillance cardiovasculaire immédiate est essentielle; elle doit comprendre une surveillance électrocardiographique continue pour déceler d'éventuelles arythmies. Si un traitement antiarythmique est administré, il faut savoir qu'en théorie, le disopyramide, la procaïnamide et la quinidine risquent de provoquer un allongement de l'intervalle QT qui pourrait s'ajouter à celui de la ziprasidone.

Toute hypotension et collapsus cardiovasculaire doivent être traités par les mesures appropriées telles que l'administration de liquides par voie intraveineuse. Si des agents sympathomimétiques sont administrés pour régulariser la circulation, il faut éviter l'adrénaline et la dopamine, parce que

la bêta-stimulation combinée à l'antagonisme  $\alpha_1$  de la ziprasidone peut aggraver l'hypotension. De même, il faut s'attendre à ce que les propriétés  $\alpha$ -adrénergiques du brétylium s'ajoutent à celles de la ziprasidone, entraînant des complications hypotensives.

En cas de symptômes extrapyramidaux graves, administrer un anticholinergique.

Il faut maintenir le patient sous étroite surveillance médicale jusqu'à son rétablissement.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

La ziprasidone est un antipsychotique atypique pour la voie orale.

### **Mode d'action**

Comme c'est le cas d'autres médicaments efficaces contre la schizophrénie, on ne connaît pas le mode d'action de la ziprasidone. On a toutefois émis l'hypothèse voulant que l'efficacité de ce médicament contre la schizophrénie repose sur l'association d'un blocage des récepteurs dopaminergiques de type 2 ( $D_2$ ) et des récepteurs sérotoninergiques de type 2 ( $5-HT_2$ ).

Par ailleurs, l'effet antagoniste de la ziprasidone sur d'autres récepteurs pour lesquels elle a une affinité similaire pourrait expliquer certains de ses autres effets, thérapeutiques et indésirables. L'effet antagoniste de la ziprasidone sur les récepteurs  $H_1$  de l'histamine pourrait expliquer la somnolence observée avec ce médicament. L'effet antagoniste de la ziprasidone sur les récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques pourrait expliquer l'hypotension orthostatique qu'elle entraîne.

### **Pharmacodynamie**

Des essais *in vitro* ont révélé une forte affinité de la ziprasidone pour les récepteurs dopaminergiques  $D_2$  et  $D_3$ , les récepteurs sérotoninergiques  $5-HT_{2A}$ ,  $5-HT_{2C}$ ,  $5-HT_{1A}$ ,  $5-HT_{1D}$  et les récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques ( $K_i = 4,8; 7,2; 0,4; 1,3; 3,4; 2; \text{ et } 10 \text{ nM}$  respectivement), ainsi qu'une affinité modérée pour les récepteurs  $H_1$  de l'histamine ( $K_i = 47 \text{ nM}$ ); ils ont aussi révélé un effet antagoniste sur les récepteurs  $D_2$ ,  $5-HT_{2A}$  et  $5-HT_{1D}$  et un effet agoniste sur les récepteurs  $5-HT_{1A}$ .

La ziprasidone a inhibé le recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline dans la synapse. Enfin, on n'a pas noté d'affinité appréciable de la ziprasidone pour les autres récepteurs ou sites de fixation, y compris les récepteurs cholinergiques muscariniques ( $CI_{50} > 1 \mu\text{M}$ ).

### **Pharmacocinétique**

#### **Aperçu**

Dans l'ensemble des doses recommandées, la pharmacocinétique de la ziprasidone administrée en doses multiples est proportionnelle à la dose; une accumulation de ziprasidone est prévisible après l'administration de doses multiples. La concentration atteint l'état d'équilibre en l'espace de 1 à 3 jours quand la posologie recommandée est administrée. La demi-vie terminale moyenne après l'administration de doses multiples à des volontaires normaux et à des patients schizophrènes

varie entre 6 et 10 heures (valeur extrêmes des demi-vies observées : 3 heures et 18 heures).

L'action de la ziprasidone est principalement attribuable à la molécule mère. La ziprasidone est largement métabolisée après son administration par voie orale; seule une faible quantité est excrétée dans l'urine (< 1 %) et dans les selles (< 4 %) sous forme inchangée. La ziprasidone ne risque guère d'entraver la biotransformation des médicaments qui a lieu sous la médiation des enzymes du cytochrome P450.

### **Absorption**

Après l'administration répétée de ziprasidone par la voie orale accompagnée de la prise d'aliments, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 6 à 8 heures. La biodisponibilité absolue d'une dose de 20 mg prise avec des aliments est d'environ 60 %. L'absorption de la ziprasidone augmente de près du double en présence de nourriture.

### **Distribution**

La ziprasidone a un volume de distribution moyen apparent de 1,5 L/kg. Une posologie biquotidienne permet généralement d'atteindre l'état d'équilibre en 1 à 3 jours.

La ziprasidone se lie à plus de 99 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine et à l' $\alpha_1$ -glycoprotéine acide. Son taux de fixation aux protéines plasmatiques *in vitro* n'a pas été modifié par la warfarine ni par le propranolol, 2 substances qui se lient fortement aux protéines; la ziprasidone n'a pas non plus modifié la fixation de ces 2 substances aux protéines du plasma humain. Par conséquent, le risque d'interactions médicamenteuses avec la ziprasidone en raison d'un déplacement est minime.

### **Biotransformation**

La ziprasidone administrée par voie orale est largement métabolisée; une faible fraction est excrétée inchangée dans l'urine (< 1 %) et dans les selles (< 4 %). Dans le sérum, la ziprasidone inchangée représente environ 44 % du médicament.

La ziprasidone est éliminée principalement par trois voies métaboliques (l'une commençant par une réduction, et les deux autres, par une oxydation) qui produisent quatre principaux métabolites circulants : la S-méthyl-dihydroziprasidone (résultat d'une réduction suivie d'une méthylation), le sulfoxyde de benzisothiazolepipérazine (BITP), le sulfone de BITP et le sulfoxyde de ziprasidone (par oxydation).

D'après les quantités des métabolites excrétés *in vivo*, près des deux tiers de la clairance de la ziprasidone sont attribuables à une réduction suivie d'une méthylation (voie qui produit la S-méthyl-dihydroziprasidone), et moins du tiers de la clairance est attribuable à une oxydation catalysée par le cytochrome P450.

Des études *in vitro* sur les produits du fractionnement d'hépatocytes humains indiquent que la S-méthyl-dihydroziprasidone est produite en deux étapes : une réduction, catalysée par l'aldéhyde-oxydase et peut-être aussi par le glutathion, puis une méthylation catalysée par la thiolméthyltransférase. On ne connaît pas d'inhibiteurs ni d'inducteurs d'importance clinique de



l'aldéhyde-oxydase. Des études *in vitro* au moyen de microsomes de foie humain et d'enzymes recombinantes révèlent que la CYP3A4 est la principale isoenzyme qui contribue aux deux voies du catabolisme oxydatif de la ziprasidone. La CYP1A2 pourrait également intervenir, mais à un degré beaucoup moindre.

### **Excrétion**

La demi-vie terminale moyenne après l'administration de doses multiples à des volontaires normaux et à des patients schizophrènes varie entre 6 et 10 heures (valeur extrêmes des demi-vies observées : 3 heures et 18 heures). Environ 20 % de la dose sont excrétés dans les urines et 66 %, dans les selles. La *S*-méthyl-dihydroziprasidone est éliminée principalement dans la bile et par biotransformation sous la médiation de l'enzyme CYP3A4. Le sulfoxyde est éliminé par excrétion rénale ainsi que par biotransformation secondaire sous la médiation de l'enzyme CYP3A4.

### **Populations particulières et états pathologiques**

#### **Enfants**

L'innocuité et l'efficacité de la ziprasidone chez l'enfant n'ont pas été établies.

#### **Âge et sexe**

Une étude à doses multiples (8 jours) auprès de 32 sujets (n) n'a pas révélé de différence entre les hommes et les femmes ni entre les sujets âgés (> 65 ans) et les plus jeunes (18 à 45 ans) quant à la pharmacocinétique de la ziprasidone. De plus, une analyse pharmacocinétique de sous-groupes parmi les sujets ayant participé aux essais comparatifs n'a pas révélé de différence d'importance clinique liée à l'âge ni au sexe. Par conséquent, un réglage posologique en fonction de l'âge ou du sexe n'est pas recommandé.

#### **Race**

Aucune étude particulière n'a été menée pour évaluer les effets de la race sur la pharmacocinétique de la ziprasidone. L'analyse pharmacocinétique de sous-groupes parmi les sujets ayant participé aux essais n'a pas révélé de différence d'importance clinique liée à la race. Par conséquent, le réglage posologique en fonction de la race n'est pas recommandé.

#### **Insuffisance hépatique**

Comme la ziprasidone est éliminée de manière substantielle par le foie, une atteinte hépatique devrait se traduire par un accroissement de l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC). Selon une étude où on a administré à répétition la dose thérapeutique la plus faible par voie orale (20 mg 2 f.p.j. pendant 5 jours) à des sujets atteints d'une cirrhose d'importance clinique (classes A et B de Child-Pugh; n = 13), l'ASC<sub>0-12</sub> a augmenté de 19 % et de 34 % respectivement, par rapport aux sujets témoins appariés (n = 13). La demi-vie a atteint 7,1 heures chez les sujets atteints de cirrhose, contre 4,8 heures chez les sujets témoins. On ne connaît pas l'effet d'une atteinte hépatique sur la concentration sérique des métabolites.

#### **Insuffisance rénale**

Comme la ziprasidone est fortement métabolisée et qu'elle est excrétée à moins de 1 % sous forme inchangée dans l'urine, une atteinte rénale est peu susceptible d'avoir à elle seule une incidence majeure sur la pharmacocinétique de cette molécule. Or, après 8 jours de traitement à raison de 20 mg 2 f.p.j., les caractéristiques pharmacocinétiques du médicament se sont révélées semblables chez des sujets ayant divers degrés d'atteinte rénale (n = 27) comparativement à des sujets ayant une fonction rénale normale (n = 9). Un réglage posologique en fonction du degré d'atteinte rénale

n'est donc pas nécessaire. L'hémodialyse ne permet pas d'éliminer la ziprasidone.

## STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une température ambiante réglée entre 15°C et 30°C.

## PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme posologique	Capsules			
	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg
<b>Description</b>	Capsule en gélatine dure, avec capuchon bleu opaque et corps blanc cassé opaque, de calibre n° 5, remplie de poudre granuleuse de couleur crème à rose pâle, portant l'inscription 'ZPD' imprimée en encre noire sur le capuchon et '20' sur le corps.	Capsule en gélatine dure, avec capuchon bleu opaque et corps bleu opaque, de calibre n° 3, remplie de poudre granuleuse de couleur crème à rose pâle, portant l'inscription 'ZPD' imprimée en encre noire sur le capuchon et '40' sur le corps.	Capsule en gélatine dure, avec capuchon blanc cassé opaque et corps blanc cassé opaque, de calibre n° 2, remplie de poudre de couleur crème à rose pâle, portant l'inscription 'ZPD' imprimée en encre noire sur le capuchon et '60' sur le corps.	Capsule en gélatine dure, avec capuchon bleu opaque et corps blanc cassé opaque, de calibre n° 1, remplie de poudre granuleuse de couleur crème à rose pâle, portant l'inscription 'ZPD' imprimée en encre noire sur le capuchon et '80' sur corps.
<b>Composition</b>	Éthylcellulose, lactose monohydraté, amidon prégélifié et stéarate de magnésium.  <i>Les ingrédients de la paroi de la capsule : FDC bleu n° 2, dioxyde de titane, gélatine et laurylsulfate de sodium.</i>			
<b>Conditionnement</b>	Offert en plaquettes alvéolées de 28 (2x14) capsules et en flacons de PEHD de 30, 60, 100 et 500 capsules.	Offert en plaquettes alvéolées de 28 (2x14) capsules et en flacons de PEHD de 30, 60, 100 et 500 capsules.	Offert en plaquettes alvéolées de 28 (2x14) capsules et en flacons de PEHD de 30, 60, 100 et 500 capsules.	Offert en plaquettes alvéolées de 28 (2x14) capsules et en flacons de PEHD de 30, 60, 100 et 500 capsules.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

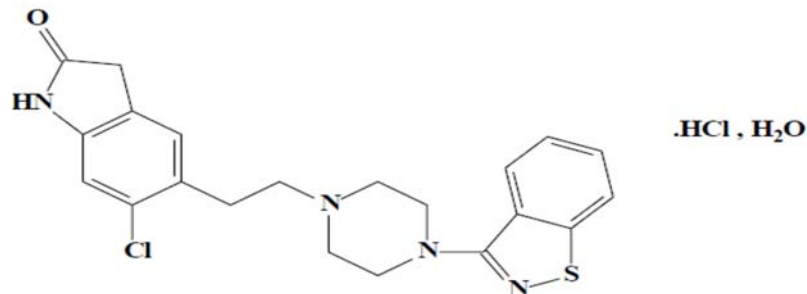
Dénomination commune : Chlorhydrate de ziprasidone, monohydrate

Nom chimique : monochlorhydrate de 5-{2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)pipérazin-1-yl]éthyl}-6-chloro-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one monohydrate

Formule moléculaire :  $C_{21}H_{21}Cl N_4 OS \cdot HCl \cdot H_2O$

Masse moléculaire : 467,42 g/mole

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre blanche ou légèrement rosée.

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau, méthanol et le chlorure de méthylène.

Polymorphisme : Le chlorhydrate de ziprasidone existe en plusieurs polyformes. Cependant, Aurobindo Pharma Limited fabrique le monohydrate forme rapporté par l'innovateur dans leur E. U brevet 5, 312,925.

Point de fusion : Décomposition à 318 °C mesurée par calorimétrie différentielle à balayage.

Log P ( Ziprasidone)<sup>1</sup> : 4,30.

pKa : 6,68 (mesuré dans le DMSO / H<sub>2</sub>O, 4/1, v/v).

Hygroscopicité<sup>2</sup> : nature non-hygroscopique.

Eau : entre 3,7 et 5,0.

## ESSAIS CLINIQUES

### Études comparatives de biodisponibilité

Une étude équilibrée, croisée, à dose unique et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes, a été menée à double insu auprès de 32 volontaires, adultes, de sexe masculin, en bonne santé et à jeun, dans le but de comparer la biodisponibilité des capsules AURO-ZIPRASIDONE (1x20 mg) (À l'étude) d'Aurobindo Pharma Limitée, Inde, fabriqué pour Auro Pharma Inc.(Canada) à celle des capsules Zeldox<sup>MD</sup> (1x20 mg) (chlorhydrate de ziprasidone) (Référence) de Pfizer Canada Inc.

**Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparée**

<b>Ziprasidone (1 x 20 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>À l'étude*</b>	<b>Référence†</b>	<b>Rapport des moyennes géométriques (%)</b>	<b>Intervalle de confiance à 90 %</b>
<b>ASC<sub>0-72</sub> (h.ng/mL)</b>	670,8 711,1 (36,2)	710,1 740,7 (29,9)	94,5	86,6-103,1
<b>ASC<sub>1</sub> (h.ng/mL)</b>	681,5 722,1 (36,5)	722,1 753,7 (30,1)	94,4	86,7-102,8
<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	81,5 92,1 (49,6)	77,0 81,6 (35,1)	105,8	92,9-120,5
<b>T<sub>max</sub>§ (h)</b>	5,5 (3,0-16,0)	6,3 (2,5-16,0)		
<b>T<sub>1/2</sub>§ (h)</b>	5,0 (16,0)	4,9 (16,6)		

\* AURO-ZIPRASIDONE (ziprasidone), capsules à 20 mg, par Auro Pharma Inc.

† Zeldox<sup>MD</sup> (ziprasidone), capsules à 20 mg de Pfizer Canada Inc. (Canada) achetés au Canada.

§ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV en %)

### Essais sur la schizophrénie

L'efficacité de la ziprasidone par voie orale pour traiter la schizophrénie a été établie dans le cadre de 4 essais comparatifs avec placebo de courte durée (4 à 6 semaines) et de 1 essai comparatif avec placebo de longue durée (52 semaines), menés auprès de patients psychotiques hospitalisés qui satisfaisaient aux critères du DSM-III-R concernant la schizophrénie. Chaque essai comprenait 2 ou 3 doses fixes de ziprasidone et un placebo. Quatre (4) des 5 essais ont permis de différencier la ziprasidone du placebo; un des essais de courte durée n'a pu faire ressortir de différence. Bien qu'un groupe recevant une dose fixe unique d'halopéridol ait été inclus dans l'un des 3 essais de courte durée, cet essai n'a pu, à lui seul, permettre une comparaison valable et fiable entre la ziprasidone et l'halopéridol.

Plusieurs instruments ont servi à évaluer les signes et les symptômes de troubles mentaux au cours de ces essais, entre autres, les échelles BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) et PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*), 2 inventaires psychopathologiques à volets multiples qui servent généralement à évaluer les effets d'un traitement médicamenteux sur la psychose. On considère que le volet sur la psychose de l'échelle BPRS (désorganisation conceptuelle, comportement d'origine hallucinatoire, méfiance et troubles du cours de la pensée) est particulièrement utile pour évaluer les cas de schizophrénie en crise. Une autre méthode classique d'évaluation, l'échelle CGI (*Clinical Global Impression*) décrit l'impression générale d'un observateur expert des manifestations de la schizophrénie au sujet de l'état général du malade. En outre, durant certains des essais, on s'est servi de l'échelle SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*).

Résultats des essais :

1. Dans un essai de 4 semaines (n = 139) comparant 2 doses fixes de ziprasidone (20 et 60 mg, 2 f.p.j.) à un placebo, seule la dose de 60 mg s'est révélée supérieure au placebo, selon le score total à l'échelle BPRS et le score de gravité à l'échelle CGI. Cette dose n'a pas donné de résultats supérieurs à ceux du placebo au volet sur la psychose de l'échelle BPRS ni à l'échelle SANS.
2. Dans un essai de 6 semaines (n = 302) comparant 2 doses fixes de la ziprasidone (40 et 80 mg, 2 f.p.j.) à un placebo, les 2 doses ont donné des résultats supérieurs au placebo, selon le score total à l'échelle BPRS, le score au volet sur la psychose de l'échelle BPRS, le score de gravité à l'échelle CGI ainsi que le score total et le score au sous-domaine des symptômes négatifs de l'échelle PANSS. La posologie de 80 mg, 2 f.p.j., a eu un effet numériquement supérieur à celui de 40 mg, 2 f.p.j., mais la différence n'était pas statistiquement significative.
3. Dans un essai de 6 semaines (n = 419) comparant 3 doses fixes de la ziprasidone (20, 60 et 100 mg, 2 f.p.j.) à un placebo, les 3 doses se sont montrées supérieures au placebo, selon le score total à l'échelle PANSS, le score total à l'échelle BPRS, le score au volet sur la psychose de l'échelle BPRS et le score de gravité à l'échelle CGI. Au sous-domaine des symptômes négatifs de l'échelle PANSS, seule la posologie de 100 mg, 2 f.p.j., s'est révélée supérieure au placebo. On n'a décelé aucun signe d'une relation dose-effet pour les posologies allant de 20 mg 2 f.p.j. à 100 mg, 2 f.p.j.
4. Dans un essai de 4 semaines (n = 200) comparant 3 doses fixes de ziprasidone (5, 20 et 40 mg, 2 f.p.j.) à un placebo, aucune dose ne s'est révélée supérieure au placebo quant aux différents paramètres examinés.
5. On a mené une étude en mode parallèle et à double insu, après répartition aléatoire de patients (n = 294) ayant reçu un diagnostic de schizophrénie chronique selon le DSM-III-R, dans un état stable sur le plan symptomatologique, qui étaient hospitalisés depuis au moins 2 mois. Les sujets ont été répartis au hasard pour recevoir une des 3 doses fixes de ziprasidone (20, 40 ou 80 mg, 2 f.p.j.) ou un placebo, puis suivis pendant 52 semaines. On les a surveillés, afin de déceler toute « imminence de rechute psychotique », celle-ci étant définie comme un score  $\geq 6$  (détérioration marquée ou très marquée) à l'échelle d'amélioration CGI et/ou un score  $\geq 6$  (modérément grave) des éléments « hostilité » ou « refus de collaborer » de l'échelle PANSS, obtenu lors de 2 évaluations consécutives durant l'étude. L'effet de la ziprasidone s'est révélé significativement supérieur à celui du placebo tant sur le temps écoulé avant la rechute que sur le taux de rechute; il n'y avait pas de différence significative entre les 3 groupes de traitement.

Il n'y avait pas assez de données pour permettre une analyse des sous-ensembles en fonction de l'âge et de la race. L'analyse des sous-ensembles en fonction du sexe n'a révélé aucune différence de réponse au traitement.

Dans 2 études multicentriques comparatives avec placebo menées chez des sujets en phase aiguë de schizophrénie, une analyse de l'effet de la ziprasidone sur les symptômes dépressifs d'importance clinique (score MADRS [*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*] □ 14) a révélé une amélioration statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) par rapport au placebo chez les patients recevant la dose de 60 mg 2 f.p.j. ( $n = 32$ ), dans l'une des études et la dose de 80 mg 2 f.p.j. ( $n = 56$ ) dans l'autre. Cependant, cette échelle n'a pas été homologuée pour les cas de schizophrénie.

### **Essais sur le trouble bipolaire**

#### *Manie du trouble bipolaire*

L'efficacité à court terme de la ziprasidone par voie orale pour traiter les épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire, accompagné ou non de caractéristiques psychotiques, a été établie dans 3 études. Les doses utilisées dans ces études correspondent aux doses approuvées pour le traitement de la schizophrénie.

Les instruments principaux ayant servi à évaluer les symptômes maniaques au cours de ces essais sont les suivants : (1) l'échelle MRS (*Mania Rating Scale*), qui est dérivée du SADS-CB (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Change Version*) et regroupe le volet syndrome maniaque (exaltation de l'humeur, réduction du besoin de sommeil, énergie excessive, activité excessive, idées de grandeur), le volet comportement et idéation (irritabilité, hyperactivité psychomotrice, volubilité, fuite des idées, altération du jugement) et l'élément manque de discernement, et (2) l'échelle CGI-S (*Clinical Global Impression – Severity of Illness*), qui sert à évaluer l'importance clinique de la réponse au traitement.

Résultats des essais :

Dans un essai comparatif avec placebo d'une durée de 3 semaines, mené à double insu et après répartition aléatoire ( $n = 210$ ), le traitement par la ziprasidone a été amorcé à la dose de 40 mg 2 f.p.j., le 1<sup>er</sup> jour pour passer à 80 mg, 2 f.p.j., le 2<sup>e</sup> jour. Le réglage de la dose entre 40 et 80 mg, 2 f.p.j. (par paliers de 20 mg 2 f.p.j.) était autorisé pendant toute la durée de l'étude. La ziprasidone a été nettement plus efficace que le placebo pour réduire le score total à l'échelle MRS et le score à l'échelle CGI-S. On a noté une amélioration statistiquement significative dans le groupe ziprasidone le 2<sup>e</sup> jour (échelle MRS) et le 4<sup>e</sup> jour (échelle CGI-S) du traitement à double insu. La dose quotidienne moyenne de ziprasidone dans cette étude s'est établie à 132 mg.

Dans un essai comparatif avec placebo d'une durée de 3 semaines, mené à double insu et permettant l'administration de doses variables ( $n = 205$ ), le traitement par la ziprasidone a été amorcé à la dose de 40 mg 2 f.p.j.; à partir du 2<sup>e</sup> jour, la dose pouvait être ajustée entre 40 et 80 mg 2 f.p.j., par paliers d'au plus 40 mg/jour. La ziprasidone a été nettement supérieure au placebo pour réduire le score total à l'échelle MRS. Une amélioration statistiquement significative était observable dès la toute première évaluation (2<sup>e</sup> jour) et elle s'est maintenue du 7<sup>e</sup> jour à l'évaluation finale (231<sup>e</sup> jour ou plus tôt en cas d'interruption prématurée). La dose quotidienne moyenne de ziprasidone dans cette étude s'est établie à 112 mg.

Dans un essai à double insu et double placebo mené avec répartition aléatoire, comportant une phase immédiate de 3 semaines (comparaison avec un placebo et un agent actif) et une phase de 9 semaines (comparaison avec un agent actif), on a comparé la ziprasidone (n = 444) au placebo pour le traitement de la manie, à la 3<sup>e</sup> semaine, et on a évalué la persistance de l'effet de la ziprasidone (40 à 80 mg, 2 f.p.j.) et de l'halopéridol (4 à 15 mg, 2 f.p.j.) à la 12<sup>e</sup> semaine. La ziprasidone s'est révélée supérieure au placebo dans les analyses de la variation moyenne du score à l'échelle MRS entre le début de l'étude et la 3<sup>e</sup> semaine. L'effet de la ziprasidone était significatif dès le 2<sup>e</sup> jour. À la 3<sup>e</sup> semaine, la proportion de patients ayant répondu au traitement (réduction du score à l'échelle MRS d'au moins 50 % par rapport au début de l'étude) était significativement plus élevée dans le groupe ziprasidone (36,9 %) que dans le groupe placebo. La dose quotidienne moyenne pour tous les jours de traitement s'est établie à 121 mg.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### CHEZ L'ANIMAL

#### *Pharmacodynamie*

Dans les essais précliniques, la ziprasidone a eu des effets puissants, évocateurs d'une activité antipsychotique. Bien qu'elle ait révélé une action antagoniste sur les récepteurs de la dopamine *in vitro* et *in vivo*, c'est comme antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> de la sérotonine qu'elle a révélé la plus grande puissance d'action, son affinité pour ces récepteurs étant à peu près 10 fois plus grande que pour les récepteurs D<sub>2</sub> de la dopamine. *In vivo*, la ziprasidone s'est avérée 6 fois plus puissante pour supprimer les mouvements saccadés de la tête provoqués par un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> que pour contrer l'hyperactivité provoquée par la *d*-amphétamine, ce dernier effet servant à mesurer l'action antagoniste sur les récepteurs D<sub>2</sub> centraux et servant à prédire l'activité antipsychotique d'une substance. La ziprasidone a aussi une grande affinité pour les récepteurs des sous-types 5-HT<sub>1A</sub> (agoniste), 5-HT<sub>1D</sub> (antagoniste) et 5-HT<sub>2C</sub> (antagoniste), ainsi qu'une affinité modérée permettant l'inhibition du recaptage neuronal de la noradrénaline et de la sérotonine. Chez le rat, on a constaté que la ziprasidone faisait augmenter la libération de dopamine dans le cortex préfrontal.

La capacité relativement faible de la ziprasidone de provoquer un état de catalepsie chez l'animal opposée à sa puissante action antagoniste sur la réaction d'évitement conditionnée, de même que sur les stéréotypies et l'activation locomotrice provoquées par des agonistes dopaminergiques viennent étayer son efficacité antipsychotique potentielle en l'absence d'effets indésirables graves sur la fonction motrice.

En plus des études menées chez l'animal sur l'efficacité antipsychotique et le mode d'action de la ziprasidone, on a procédé à une évaluation pharmacologique générale de cette substance pour mieux déterminer ses effets sur divers organes, *in vitro* et *in vivo*. Aux doses suffisantes pour produire un antagonisme dopaminergique efficace dans le cerveau, la ziprasidone a été généralement bien tolérée par les animaux. Chez le chien, les altérations cardiovasculaires se résument à de légères augmentations de la fréquence cardiaque après l'administration de doses orales produisant des concentrations plasmatiques de 2 à 4 fois plus élevées que la C<sub>max</sub> plasmatique obtenue à la dose maximale recommandée chez l'humain.

Aux doses suffisantes pour produire un antagonisme dopaminergique, la ziprasidone n'a perturbé ni la fonction respiratoire, mesurée par gazométrie sanguine, ni la motilité gastro-intestinale, ni la fonction rénale (24 heures). Comme d'autres antagonistes des récepteurs D<sub>2</sub>, la ziprasidone n'a

pas semblé inhiber de façon notable la sécrétion d'acide gastrique après ligature du pylore chez le rat. *In vitro*, la ziprasidone a exercé un effet antagoniste sur les contractions de fragments isolés d'aorte et d'iléon de cobaye provoquées par stimulation des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques et des récepteurs  $H_1$  de l'histamine, respectivement. Ces effets se sont produits à des concentrations au moins 8 fois plus élevées que la  $K_i$  de l'effet antagoniste de la ziprasidone sur les récepteurs  $D_2$  *in vitro*. La ziprasidone n'a pas eu d'effet sur des fragments isolés de muscle lisse utérin de rat ni sur l'action chronotrope de l'histamine sur des bandes d'oreillette de cobaye.

### ***Pharmacocinétique***

La biodisponibilité par voie orale, généralement inférieure à 40 % chez la souris, le rat et le chien, est de 60 % chez l'humain. Cette faible biodisponibilité chez l'animal est due à une absorption incomplète, puisque plus de 50 % d'une dose radiomarquée ont été récupérés sous forme inchangée dans les excréments de souris, de rats et de chiens.

Par ailleurs, la demi-vie observée chez la souris et le rat est de 2,5 à 10 fois inférieure à celle qu'on a enregistrée chez le chien et l'humain. Cette différence est due au plus grand volume de distribution observé chez le chien et à la clairance plus faible observée chez le chien et l'humain. Chez les rats et les chiens ayant reçu des doses multiples de ziprasidone, l'exposition au médicament s'est révélée semblable entre le début et la fin de l'étude. Il n'y a donc aucun signe d'accumulation ou d'auto-induction métabolique après l'administration de doses multiples de ziprasidone.

La ziprasidone se lie à plus de 99 % aux protéines sériques chez l'humain, le rat Long-Evans, le rat Sprague-Dawley, le lapin blanc de Nouvelle-Zélande et le beagle, et à plus de 95 % chez la souris CD-1. Dans les études de toxicité sur la fonction reproductrice, chez le rat et le lapin, on a observé un passage transplacentaire de la ziprasidone. Des études chez des rats pigmentés et non pigmentés ont montré que la rétention partielle de substances médicamenteuses dans l'œil se fait par fixation à la mélanine (réversible).

Tous les métabolites retrouvés dans les excréta humains l'ont également été dans les excréta des espèces soumises aux études d'innocuité : souris, rats et chiens. Le pourcentage de radioactivité circulante attribuée à ces métabolites était d'environ 83 % chez le chien, 50 % chez le rat, 81 % chez la souris et 54 % chez l'humain. Les dérivés sulfoxyde et sulfone sont les principaux métabolites retrouvés dans le sérum de toutes les espèces, y compris l'humain.

## **CHEZ L'HUMAIN**

### ***Pharmacodynamie***

Selon des études utilisant la tomographie par émission de positons (TEP), menées chez des volontaires sains, la ziprasidone est fixée à plus de 65 % des récepteurs  $D_2$  et à plus de 80 % des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, lorsque sa concentration sérique se situe entre 20 et 40 ng/mL.

Comme d'autres antagonistes des récepteurs  $D_2$ , la ziprasidone provoque une hausse du taux de prolactine en traitement de courte durée. Chez des volontaires sains de sexe masculin, on a observé une corrélation entre les concentrations de ziprasidone et la hausse du taux de prolactine. À l'état d'équilibre, l'ampleur de la réponse était plus faible qu'après l'administration d'une dose unique, et le taux de prolactine revenait à sa valeur initiale dans les 12 heures suivant l'administration.

Les hausses du taux de prolactine observées chez les sujets des 2 sexes sont passagères et



minimes. En général, elles ne persistent pas au cours de l'administration prolongée du médicament.

### ***Pharmacocinétique***

Après l'administration de doses multiples de ziprasidone avec ingestion d'aliments, la concentration sérique atteint généralement son sommet en 6 à 8 heures et l'état d'équilibre, en 1 à 3 jours. La ziprasidone a une cinétique linéaire dans l'ensemble des doses indiquées en clinique. Sa demi-vie varie de 2,9 à 18,0 heures (du 5<sup>e</sup> à au 95<sup>e</sup> percentile; moyenne de 6,6 heures), et sa clairance systémique apparente va de 3,4 à 13,9 mL/min/kg (du 5<sup>e</sup> au 95<sup>e</sup> percentile; moyenne de 7,5 mL/min/kg). Prise avec des aliments, une dose de 20 mg a une biodisponibilité absolue d'environ 60 %. L'absorption de doses uniques de ziprasidone par voie orale augmente de 100 % en présence de nourriture. Les concentrations sériques et la demi-vie ne comportent pas de variations interindividuelles appréciables en fonction du sexe, de l'âge ni de l'état rénal ou hépatique. La ziprasidone a un volume de distribution moyen apparent de 1,5 L/kg. Elle se lie à plus de 99 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine et à l' $\alpha$ 1-glycoprotéine acide.

### ***Biotransformation et élimination***

Seule une faible proportion (< 1 %) d'une dose orale unique de ziprasidone marquée au <sup>14</sup>C ou au <sup>3</sup>H, est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. Environ 20 % de la dose sont éliminés dans l'urine et 66 % environ, dans les selles. Dans le sérum, la forme inchangée de la ziprasidone représente environ 44 % des substances médicamenteuses.

D'après les quantités des métabolites excrétés *in vivo*, les deux tiers environ de la ziprasidone sont métabolisés par une réaction de réduction, sous la médiation de l'aldéhyde-oxydase. On ne connaît pas d'inhibiteurs ni d'inducteurs d'importance clinique de cette enzyme. Moins du tiers de la ziprasidone est métabolisé par une réaction d'oxydation, catalysée par le cytochrome P450.

Des études *in vitro* au moyen de microsomes de foie humain et d'enzymes recombinantes révèlent que la CYP3A4 est la principale isoenzyme du cytochrome P450 qui contribue au catabolisme oxydatif de la ziprasidone. La CYP1A2 pourrait également intervenir, mais à un degré bien moindre.

### ***Effet sur le cytochrome P450***

Des études *in vitro* au moyen de microsomes de foie humain ont montré que la ziprasidone était peu susceptible d'inhiber les isoenzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4. Par conséquent, le risque d'interactions médicamenteuses d'importance clinique faisant intervenir ces enzymes est faible. Conformément à ces résultats obtenus *in vitro*, des études chez des volontaires normaux bien portants ont montré que la ziprasidone n'altérait pas la biotransformation du dextrométhorphan, un substrat type de la CYP2D6, en son principal métabolite, le dextrorphan, pas plus qu'elle ne modifiait la pharmacocinétique de l'éthinylestradiol, un substrat de la CYP3A4.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë - chez des souris et des rats

ESPÈCE (nombre d'animaux)	SEXE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL <sub>50</sub> base/mg/kg (IC à 95 %)	Gamme des doses létales base/mg/kg	
				Aucune mortalité	Tous morts
Souris albinos (3)	M	Orale	> 2000	500*	ND
Souris albinos (3)	F	Orale	> 2000	2000	ND
Rat S-D (3)	M	Orale	> 2000	2000	ND
Rat S-D (3)	F	Orale	> 2000	2000	ND
Souris albinos (3)	M	IP	500-1000	500	1000
Rat S-D (3)	M	IP	> 2000	2000	ND

\* La mort de 1 des 3 animaux ayant reçu 2000 mg/kg serait le résultat de blessures infligées par d'autres animaux et non à la prise du composé.  
IP = Intrapéritonéale  
ND = Non déterminé

#### Description des observations

Le CP-88,059-1 est associé à un faible degré de toxicité aiguë chez la souris et le rat lorsqu'il est administré par voie orale ou intrapéritonéale. Aucun organe n'a été identifié comme étant la cible des effets toxiques, mais on a observé des signes cliniques évoquant des effets sur le SNC (en particulier de la sédation) : diminution de l'activité et de la respiration, ptosis et ataxie.

Généralement moins de 1 heure après l'administration, les animaux semblaient affaiblis, à peine capables de bouger et demeuraient couchés sur le ventre. Leur respiration devenait souvent superficielle et plusieurs animaux entraient dans un état de prostration totale ou partielle.

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	PALIER DE DOSE mg/kg/ jour	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
<b>Toxicité chronique</b>					
Souris CD-1	Orale (alimentation)	0	10 M 10 F	15 jours	Une baisse de l'activité, une baisse du poids et une diminution du gain pondéral, toutes fonction de la dose, et une réduction correspondante de l'alimentation ont été observées. Ces effets étaient minimes aux doses de 10 et de 40 mg/kg et, à toutes les doses, il semble que les souris acquéraient une tolérance aux effets sur l'activité et le poids avec le temps, ainsi que lorsque la dose était augmentée graduellement. À la dose initiale de 200 mg/kg, des effets importants sur le poids et des signes cliniques ont été notés (de même qu'une mortalité limitée dans un groupe au sein duquel la biotransformation était différente). À la fin de l'étude, ce même groupe de souris recevant 400 mg/kg a montré une légère baisse d'activité : leur poids moyen était inférieur de 12,8 et de 3,5 % à celui des témoins mâles et femelles, respectivement. Les concentrations plasmatiques de médicament, inférieures ou près de la limite inférieure de détection (50 ng/mL) aux doses de 10 ou de 40 mg/kg, ont augmenté proportionnellement à la dose aux doses de 100, 200 et 400 mg/kg. L'ASC(0-24 h) de la concentration plasmatique s'est révélée près de 2 fois plus élevée chez les souris femelles que chez les mâles.
		10	10 M	jours 1-15	
		40	10 F	jours 15-37/40	
		40	10 M	jours 1-15	
		100	10 F	jours 15-37/40	
100	10 M	jours 1-15			
200	10 F	jours 15-37/40			
200	10 M	jours 1-15			
400	10 F	jours 15-37/40			
Souris CD-1	Orale (alimentation)	0	15 M 15 F	jours 1-103	Aucune mort n'a été observée. Les signes cliniques se limitaient à une légère baisse de l'activité et à un léger ralentissement des réactions aux stimuli. Une inhibition du gain de poids a été observée chez les souris mâles recevant la dose élevée comparativement aux témoins.
		40	15 M 15 F	jours 1-103	

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	PALIER DE DOSE mg/kg/jour	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
<b>Toxicité chronique</b>					
		40 100	15 M 15 F	jours 1-15 jours 15-103	Les taux sériques de 5-nucléotidase étaient élevés chez les femelles recevant le médicament comparativement aux animaux témoins. À l'examen histopathologique, on a observé une lymphocytolyse dans le thymus aux doses élevées et intermédiaires chez les souris des 2 sexes et une atrophie de la zone X du cortex surrénalien à toutes les doses chez les femelles. Une faible incidence de stéatose hépatique diffuse pourrait indiquer que le CP-88,059-1 est légèrement hépatotoxique. L'exposition au médicament a été fonction de la dose chez tous les animaux traités par le CP-88,059-1. La dose maximale recommandée pour les études sur le pouvoir cancérogène chez la souris est de 200 mg/kg/jour. Avec une dose de départ de 50 mg/kg/jour, portée ensuite à 100 mg/kg/jour, puis à 200 mg/kg/jour, la baisse initiale du poids devrait s'atténuer.
		40 100 200	15 M 15 F	jours 1-15 jours 15-29 jours 29-103	
Souris CD-1	Orale (alimentation)	0	15 M 15 F	29 jours	
		50 100 200	15 M 15 F 15 M 15 F		
Rat Long-Evans	Orale (gavage)	0	3 M 3 F	2 sem. (15 jours)	Le gain pondéral a baissé chez les animaux recevant les doses intermédiaires et élevées. L'alimentation a baissé seulement chez les mâles recevant la dose élevée. Les signes cliniques observés chez tous les animaux recevant le médicament comprennent la sédation, une baisse de l'activité motrice et un ptosis. Aucun autre changement relié au médicament n'a été décelé.
		5	3 M 3 F		
		25	3 M 3 F		
		75	3 M 3 F		
Rat S-D	i. v.	0,05	10 M 10 F	2 sem.	Aucun signe d'activité pharmacodynamique ni de toxicité sur des organes cibles n'a été observé. DSENO* = 0,2 mg/kg/jour  *Dose sans effet nocif observable
		0,1	10 M 10 F		
		0,2	10 M 10 F		
Rat Long-Evans	Orale (gavage)	0	10 M 10 F	1 mois (36-39 jours)	Des effets compatibles avec la pharmacodynamie du composé ont été observés (d'une sédation passagère au maintien d'un décubitus ventral) dans tous les groupes traités; chez les mâles, ils s'accompagnaient d'une baisse de l'alimentation et d'un gain pondéral. DSENO = 160 mg/kg/jour
		10	10 M 10 F		
		40	10 M 10 F		
		160	10 M 10 F		
Rat S-D	Orale (gavage)	0	15 M 15 F	6 mois	Une baisse de l'activité motrice s'est produite à toutes les doses chez les animaux des 2 sexes; elle était plus prononcée dans les groupes recevant les doses intermédiaires ou élevées. Des réductions du gain pondéral ont été observées surtout chez les mâles; elles étaient fonction de la dose. Plusieurs mâles recevant la dose élevée ont eu un comportement agressif lorsqu'ils étaient manipulés. Des changements attribuables ou consécutifs au stress, tels qu'une hypertrophie
		10	15 M 15 F		
		40	15 M 15 F		

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	PALIER DE DOSE mg/kg/jour	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
<b>Toxicité chronique</b>					
		200	15 M 15 F		surrénalienne, ont été observés dans les groupes recevant les doses intermédiaires ou élevées. DSENO = 10 mg/kg/jour
Rat Fischer 344	Orale (alimentation)	0 10 40 40 100 200 0 100 40	10 M 10 F 10 M 10 F 10 M 10 F 10 M 10 F 10 M 10 F	jours 1-22 jours 1-15 jours 15-22 jours 1-15 jours 15-22 jours 1-3 jours 3-8 jours 8-22 jours 1-3	Des effets qui étaient fonction de la dose ont été observés sur l'activité et le poids, même à la dose faible de 10 mg/kg (après 2 semaines de traitement, le poids moyen des mâles recevant la dose faible était inférieur de 9 % à celui des témoins). Les doses supérieures à 100 mg/kg n'étaient manifestement pas tolérées.  Les concentrations plasmatiques étaient beaucoup plus faibles que prévu et parfois inférieures à la limite mesurable (50 ng/mL) après 9 jours à 10 mg/kg. Après 9 jours à 40 et à 100 mg/kg, l'ASC(0-24 h) de la concentration plasmatique moyenne avait augmenté proportionnellement à la dose, les moyennes étant de 9,706 et de 23,513 ng/h/mL, respectivement.
Rat Long-Evans	Orale (alimentation)	0 5 1 5 10 5 10 20	15 M 15 F 15 M 15 F 15 M 15 F 15 M 15 F	jours 1-95 jours 1-95 jours 1-15 jours 15-29 jours 29-95 jours 1-15 jours 15-36 jours 36-95	Aucune mort n'a été observée. Les signes cliniques se sont limités à des cas sporadiques de baisse légère de l'activité, de ptosis et de chromodacryorrhée. Une inhibition du gain pondéral a été observée chez les rats recevant les doses intermédiaires ou élevées comparativement aux animaux témoins. Le gain pondéral moyen par rapport à celui des témoins, exprimé en pourcentage, a été de 84 % chez les mâles et 90 % chez les femelles des groupes recevant la dose intermédiaire, et de 81 % chez les mâles et 86 % chez les femelles des groupes recevant la dose élevée.  Aucune altération ophtalmologique ni clinicopathologique reliée au médicament n'a été observée. L'exposition au CP-88,059-1 a été fonction de la dose chez tous les animaux traités. Aucune altération histopathologique reliée au médicament n'a été observée dans les tissus examinés. Le poids relatif du foie des mâles recevant la dose élevée a légèrement augmenté et le poids absolu de leurs testicules a légèrement baissé par comparaison aux animaux témoins. Ni l'une ni l'autre de ces modifications de poids ne s'est accompagnée d'altérations anatomiques ou histologiques discernables dans les organes concernés.  Dose maximale tolérée : 10 mg/kg/jour
Beagle	Orale (gavage)	0 2 5 10 20	1 M 1 F 1 M 1 F 1 M 1 F 1 M 1 F	2 sem. (14 jours)	Des signes cliniques ont été observés chez tous les animaux ayant reçu le médicament, y compris les suivants : sédation, baisse de l'activité motrice, position des pattes arrière en rotation externe, tremblements intermittents, ptosis et respiration superficielle.
Beagle	i. v.	0 0,05 0,1 0,2	2 M 2 F 2 M 2 F 2 M 2 F	2 sem. (15 jours)	Un grand nombre des signes cliniques observés dans tous les groupes ayant reçu le médicament sont compatibles avec les caractéristiques pharmacodynamiques du composé, entre autres : tremblements, gratter le sol, hausse et/ou baisse de l'activité, tourner en rond, comportement agressif, mordre les barreaux de la cage, baisser et appuyer la tête contre le mur et ptosis (les 2 dernières observations n'ont pas été notées chez les animaux recevant les doses faibles). D'autres signes, ptyalisme, vomissements, halètement et cris, ont été observés par suite des effets du composé administré.

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	PALIER DE DOSE mg/kg/jour	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
<b>Toxicité chronique</b>					
					Chez une femelle recevant une dose élevée, on a observé, ici et là dans le foie, des hépatocytes gonflés et vacuolisés (phénomène également observé chez certains autres animaux traités et témoins, mais à un degré moindre) et une légère hausse de la phosphatase alcaline sérique. Il s'agit d'altérations mineures qui ne semblent pas être reliées et dont la pertinence peut être mise en doute. DSENO = 0,2 mg/kg/jour
Beagle	Orale (gavage)	0  10  20 (10 x 2 f.p.j.)  40 (20 x 2 f.p.j.)	3 M 3 F  3 M 3 F  3 M 3 F  3 M 3 F	1 mois (36 jours)	D'après les concentrations plasmatiques de médicament, l'administration biquotidienne entraîne une plus grande exposition au médicament que l'administration monoquotidienne. On a observé de la sédation à toutes les doses et un myosis chez 2 chiens ayant reçu la dose élevée. Ces effets sont compatibles avec la pharmacologie du composé. Des hausses des transaminases sériques (ALAT ou ASAT) se sont produites chez 1 chien recevant la dose intermédiaire et 4 chiens recevant la dose élevée; une baisse des paramètres érythrocytaires a été notée chez 1 des chiens recevant la dose élevée. DSENO = 10 mg/kg/jour
Beagle	Orale (gavage)	0  5  10 (5 x 2 f.p.j.)  40 (20 x 2 f.p.j.)	4 M 4 F  4 M 4 F  4 M 4 F  4 M 4 F	6 mois	Une toxicité ciblant un organe s'est manifestée sous la forme d'une cholostase intrahépatique chez tous les animaux recevant la dose élevée de 40 mg/kg (20 x 2 f.p.j.). La cholostase, d'intensité légère à modérée, était corrélée à une hausse progressive des enzymes hépatiques (ALAT et phosphatase alcaline). Une inhibition du gain pondéral et/ou une perte de poids, toutes deux fonction de la dose, ont été observées chez les mâles recevant les doses intermédiaires ou élevées. Un grand nombre de signes cliniques compatibles avec les caractéristiques pharmacodynamiques du composé ont été observés dans tous les groupes recevant le médicament : sédation, tremblements, baisser et appuyer la tête contre un mur, gratter le sol, hausse de l'activité, remuer continuellement ou tourner en rond, comportement agressif, extension des membres ou postures inhabituelles, mordre les barreaux de la cage, fasciculation musculaire, prolapsus de la paupière nictitante, myosis et développement des glandes mammaires chez les femelles. DSENO = 5 mg/kg/jour
Beagle	Orale (gavage)	0  5  10 (5 x 2 f.p.j.)  20 (10 x 2 f.p.j.)	4 M 4 F  4 M 4 F  4 M 4 F	12 mois	Tous les effets liés au traitement sont compatibles avec les propriétés pharmacodynamiques du composé, entre autres : sédation, tremblements, appuyer le museau contre une surface, gratter le sol, mordre les barreaux de la cage, lever une patte ou prendre une pose inhabituelle, accroissement de l'activité, comportement agressif, prolapsus de la paupière nictitante et développement des glandes mammaires (chez les femelles recevant la dose intermédiaire). Une perte de poids notable s'est produite chez les mâles recevant la dose élevée. Aucun effet attribuable au traitement n'a été noté au chapitre des paramètres clinicopathologiques ou histopathologiques. Les concentrations plasmatiques du médicament ont grandement varié d'un animal à l'autre dans un groupe de traitement donné. Enfin, on a noté une différence du degré d'exposition entre les mâles et les femelles aux doses intermédiaires et élevées. DSENO = 10 mg/kg/jour

ORGANISME	PRINCIPALES OBSERVATIONS
<b>Mutagenicité</b>	
Test d'Ames souches TA 1537 de <i>Salmonella typhimurium</i>	Les résultats d'une batterie d'essais <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> pour déceler une quelconque toxicité génétique généralement négatifs, à l'exception du test sur la souche TA 1537 de <i>Salmonella typhimurium</i> , qui a révélé une légère hausse de fréquence des mutations, mais seulement à des concentrations égales ou supérieures à la limite de solubilité du produit. Ces résultats n'ont pas été considérés indicatifs d'un génotoxique associé au CP-88,059 pour les raisons suivantes : la réponse était faible et non fonction de dose (test positif à la plus forte concentration évaluée); il y a eu réduction à des concentrations non significatives par les enzymes microsomiales; il n'y a pas eu d'activité mutagène dans l'urine des traitées par le médicament; les essais de mutation génétique dans les cellules de mammifères <i>in vitro</i> donné des résultats négatifs; et il n'y a eu aucun signe d'induction d'une mutation chromosomique les cellules de mammifères <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> .
Mutation génétique Lymphome murin L5178Y ( <i>in vitro</i> )	
Mutation chromosomique Moelle osseuse de souris ( <i>in vivo</i> ) Lymphocytes humains ( <i>in vitro</i> )	

## Carcinogénèse

### *Souris*

Le CP-88,059-1 a été administré dans la ration de souris CD-1 (50/sexe/dose) à une dose initiale de 50 mg/kg pour les 3 groupes traités. Deux groupes témoins de 50 souris de chaque sexe ont reçu une ration alimentaire sans médicament. Le 15<sup>e</sup> jour, la dose des groupes recevant les doses intermédiaires et élevées a été portée à 100 mg/kg et le 29<sup>e</sup> jour, la dose du groupe recevant la dose élevée a été portée à 200 mg/kg. Par conséquent, les doses finales étaient de 50, 100 et 200 mg/kg. À la fin de cette étude de 24 mois, on a conclu que le traitement au moyen des doses intermédiaires et élevées résultait en une baisse statistiquement significative du gain pondéral durant la phase de croissance et du poids des souris à la fin de l'étude comparativement aux animaux témoins. On a associé cette baisse à une consommation plus faible de moulée et d'eau. Les signes histopathologiques ont été observés seulement chez les femelles; ils consistaient en une hausse proportionnelle à la dose de l'incidence d'hyperplasie et de néoplasie de l'hypophyse (productrices de prolactine selon des analyses immunohistochimiques) et en altérations secondaires des glandes mammaires, des ovaires et de l'utérus. Ces signes ont été observés aux doses de 50 à 200 mg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition médicamenteuse environ 1 à 4 fois supérieure aux doses recommandées chez l'humain; on n'a pas établi la dose sans effet.

Des altérations prolifératives de l'hypophyse et des glandes mammaires ne sont pas étonnantes chez les rongeurs après un traitement par cette classe de composés; elles s'associent à une hausse de la concentration de prolactine.

### *Rats*

Le CP-88,059-1 a été administré dans la ration de rats Long-Evans (50/sexe/dose) pendant 2 ans, à raison de 2, 6 et 12 mg/kg/jour. Tous les groupes (doses faibles, intermédiaires et élevées) ont d'abord reçu 2 mg/kg/jour; après 2 semaines, la dose des groupes recevant les doses intermédiaires et élevées a été portée à 6 mg/kg/jour. Après 2 autres semaines, la dose du groupe recevant la dose élevée a été portée à 12 mg/kg/jour. Deux groupes témoins identiques (50/sexe/groupe) ont reçu une ration alimentaire sans médicament.

Jusqu'à 12 mg/kg/jour chez le rat, la ziprasidone a entraîné une baisse du poids, de 10 à 20 % par rapport aux témoins, mais n'a montré aucun potentiel oncogène.

## Reproduction et tératologie

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	PALIER DE DOSE mg/kg/jour	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
<b>Fertilité et reproduction</b>					
Rat Sprague-Dawley	Orale (gavage)	0	20M 20F	M : 4 sem. avant l'accouplement	On a observé de la sédation dans tous les groupes traités. L'alimentation et le poids ont diminué en fonction de la dose chez les rats mâles de tous les groupes traités. Les autres signes comprennent un pelage devenu rugueux chez les mâles à 160 mg/kg et une chromodacryorrhée chez les animaux des groupes recevant 40 et 160 mg/kg.  La fertilité était plus faible que la normale dans les couples dont les femelles recevaient 160 mg/kg. Le nombre de ratons par portée et la proportion de ratons nés en vie étaient aussi plus faibles à cette dose. La survie des ratons 4 jours après la naissance était moins élevée dans toutes les portées traitées que dans les portées témoins, en particulier dans le groupe recevant la dose élevée. La sédation observée chez les rates après l'administration est sans doute responsable de la diminution de la survie des ratons dans le groupe recevant la dose de 160 mg/kg.
		10	10M 10F	F : 2 sem. avant l'accouplement, pendant la gestation et jusqu'à 10 jours après la mise bas	
		40	10M 10F		
		160	20M 20F		
Rat Sprague-Dawley	Orale (gavage)	0	20M 40F	M : 10 sem. avant l'accouplement	Une sédation s'est manifestée à toutes les doses, mais la fertilité n'a pas été affectée. L'évaluation du développement fonctionnel postnatal indique un léger retard qui était prévisible, étant donné le déficit observé quant au poids des ratons.  Selon les observations faites durant cette étude de phase I, sur les effets du CP-88,059-1 sur la fertilité et la reproduction, la DSENO sur la fertilité (réussite de la copulation et de la gestation) est de 40 mg/kg, soit la plus forte dose étudiée. La DSENO sur la reproduction et le développement fœtal et néonatal est de 5 mg/kg, d'après les observations suivantes : réduction du gain de poids pendant la gestation aux doses de 10 et de 40 mg/kg; altération des cycles œstraux. diminution du nombre de foyers de nidation et du nombre de ratons viables à la naissance dans les portées des femelles F0 recevant la dose de 40 mg/kg; et baisse du gain de poids fœtal de la progéniture F1 aux doses de 10 et de 40 mg/kg. Chez tous les animaux adultes traités directement, la DSENO est de 5 mg/kg, d'après des paramètres sans rapport avec la reproduction.
		5	20M 40F	F : 2 sem. avant l'accouplement, pendant la gestation et pendant la lactation	
		10	20M 40F		
		40	20M 40F		
<b>Tératologie</b>					
Rat S-D	Orale (gavage)	0	20F	12 jours de gestation	Les signes cliniques observés comprennent un ptosis et un état de prostration à 40 et à 160 mg/kg. Des réductions du gain pondéral maternel ont été observées dans tous les groupes traités, de même que des pertes de poids chez les animaux recevant 160 mg/kg. Les poids fœtaux étaient réduits aux doses de 40 et de 160 mg/kg, et des retards de l'ossification (5e métacarpe et vertèbres sacrées et caudales) ont été observés à la dose de 160 mg/kg. Les paramètres liés à la reproduction n'ont pas été affectés. Les observations confirment que le CP-88,059 n'est pas tératogène chez le rat. DSENO = 10 mg/kg pour les rates gravides et les fœtus
		10	20F	(jours 6 à 17)	
		30	20F		
		60	20F		
Lapin blanc de Nouvelle-Zélande	Orale (gavage)	0	20F	13 jours de gestation	L'administration du composé à des lapines durant l'organogenèse a provoqué des avortements aux doses de 30 et de 60 mg/kg, 2 morts à 60 mg/kg, une baisse de l'alimentation et une perte de poids durant la période de traitement aux doses de 30 et de 60 mg/kg. Des baisses du poids fœtal et des cas de célosomie ont été observés à la dose de 60 mg/kg. Les paramètres liés à la reproduction n'ont pas été affectés. DSENO = 10 mg/kg pour les lapines gravides DSENO = 30 mg/kg pour les fœtus
		10	20F	(jours 6 à 18)	
		30	20F		
		60	20F		

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	PALIER DE DOSE mg/kg/jour	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Lapin blanc de Nouvelle-Zélande	Orale (gavage)	0 10 30	24F 20F 24F	13 jours de gestation  (jours 6 à 18)	Tous les animaux ont survécu à la période d'administration, à l'exception de 1 animal recevant la dose élevée, qui est mort des suites d'une erreur d'administration le 13 <sup>e</sup> jour de la gestation et de 1 animal recevant la dose élevée, trouvé moribond le 22 <sup>e</sup> jour de la gestation. Les femelles et les fœtus ont été exposés à la radioactivité du CP-88,059 radiomarké. Aucune variation significative du poids maternel ni des paramètres d'alimentation n'a été observée. Le poids fœtal moyen, le poids du placenta, l'ossification et le développement du squelette n'ont pas été affectés par le traitement. Deux cas de spina bifida ont été observés dans une portée du groupe témoin. La présence d'une communication interventriculaire a été observée chez 3 fœtus de 3 portées du groupe recevant la dose élevée. Ces effets ne sont pas considérés comme liés au traitement. Les observations indiquent que le CP-88,059 n'est pas tératogène chez le lapin.
Lapin blanc de Nouvelle-Zélande	Orale (gavage)	0 30	30F 29F	13 jours de gestation  (jours 6 à 18)	Tous les animaux ont survécu à la période d'administration à l'exception de 1 animal recevant la dose élevée, qui a été trouvé moribond puis a été sacrifié le 27 <sup>e</sup> jour de la gestation. Le seul signe clinique observé est la production occasionnelle de selles liquides ou molles chez 6 des 29 animaux recevant la dose de 30 mg/kg. Le gain pondéral moyen et l'alimentation des lapines gravides, deux paramètres de toxicité maternelle, ont nettement diminué pendant une partie ou la totalité de la période de traitement. Les paramètres d'évaluation de la reproduction, le poids fœtal moyen et le poids du placenta n'ont pas été altérés par le traitement. L'examen des viscères des fœtus a révélé deux cas de communication interventriculaire, soit un dans le groupe témoin et un autre dans le groupe recevant 30 mg/kg. Ces observations confirment que le CP-88,059 n'est pas tératogène chez le lapin et que la DSENO est
Rat S-D	Orale (gavage)	0 5 10 40	23F 23F 23F 23F	13 jours de gestation  (jours 6 à 18) et jusqu'au 21 <sup>e</sup> jour de lactation	Aucune des rates gravides n'est morte en raison du traitement. Une sédation légère ou modérée s'est manifestée à toutes les doses, sans toutefois avoir d'effet sur l'alimentation, la parturition, la lactation ou la qualité des soins prodigués à la progéniture. Le poids moyen a été nettement inférieur pendant la gestation et la lactation, chez les rates ayant reçu 40 mg/kg.  L'alimentation n'a varié dans aucun des groupes traités. La DSENO pour les rates gravides est de 10 mg/kg d'après les réductions de poids observées à la dose de 40 mg/kg. La DSENO sur le développement et le comportement des rats nouveau-nés est de 5 mg/kg pour les raisons suivantes : réductions de poids aux doses de 10 et de 40 mg/kg, augmentation du nombre de rats mort-nés et diminution du nombre de rats vivants le 4 <sup>e</sup> jour après la naissance, retards d'ouverture des yeux et d'apparition du réflexe de chute et accroissement de l'activité motrice des femelles à la dose de 40 mg/kg.

### Autres études

#### *Étude d'antigénicité chez le cobaye*

Le CP-88,059-1 ne provoque pas de réaction anaphylactique générale ni de réaction anaphylactique cutanée passive chez le cobaye.

#### *Toxicité dermique et irritation oculaire chez le lapin*

Le CP-88,059 n'est ni un poison de classe B ni une substance nocive d'après les résultats de l'exposition orale ou percutanée. Ce n'est ni une substance corrosive ni un irritant oculaire.



***Toxicité orale (rat), toxicité dermique (lapin) et irritation oculaire (lapin)***

Le CP-88,059 n'est ni un poison de classe B ni une substance nocive d'après les résultats de l'exposition orale ou percutanée. Ce n'est ni une substance corrosive ni un irritant oculaire.

***Phototoxicité aiguë (souris BALB/c)***

La ziprasidone n'a pas provoqué de réaction phototoxique chez les souris BALB/c comme l'indique l'absence d'érythème, d'œdème visible et d'augmentation statistiquement significative de l'épaisseur de l'oreille.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Addington D, Pantelis C, Dineen M, *et al.* Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone in patients with acute exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder: an 8-week, double-blind, multicenter trial. *The Journal of clinical psychiatry* 2004; 65(12): 1624-33.
2. Arato M, O'Connor R, Meltzer H.Y., ZEUS Study Group. A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia ZEUS study. *International Clinical Psychopharmacology* 2002; 17 (5): 207-15.
3. Apseloff G, Mullet D, Wilner KD, *et al.* The effects of ziprasidone on steady-state lithium levels and renal clearance of lithium. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49(suppl 1):61s-4s.
4. Bench CJ, Lammertsma AA, Dolan RJ, *et al.* Dose dependent occupancy of central dopamine D<sub>2</sub> receptors by the novel neuroleptic CP-88,059-01: a study using positron emission tomography and <sup>11</sup>C-raclopride. *Psychopharmacol* 1993; 112:308-14.
5. Canadian Psychiatric Association Working Group. Clinical Practice Guidelines Treatment of Schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 2005 (50, Supp 1).
6. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ. Ziprasidone, a new atypical antipsychotic drug. *Pharmacotherapy* 2001; 21(6):717-30.
7. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(2): 596-601.
8. Daniel DG, Copeland LF. Ziprasidone: comprehensive overview and clinical use of a novel antipsychotic. *Exp Opin Invest Drugs* 2000; 9(4):819-28.
9. Daniel DG, Zimbroff DL, Potkin SG, *et al.* Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20(5):491-505.
10. Davis R, Markham A. Ziprasidone. *CNS Drugs* 1997; 8(2):153-9.
11. Endicott J, Spitzer R. A diagnostic interview: the schedule for affective disorders and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35:837-44.
12. Expert Canadian consensus suggestions on the rational, clinical use of ziprasidone in the treatment of schizophrenia and related psychotic disorders. [Ziprasidone in the treatment of schizophrenia and related psychotic disorders] *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2005; 1(2): 89-108.
13. Feltus msK, Gardner DM. Second generation antipsychotics for schizophrenia. *Can J Clin Pharmacol* 1999; 6(4):187-95.
14. Goff DC, Posever T, Herz L, *et al.* An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18(4):296-304.

15. Hamelin BA, Allard S, Laplante L, *et al.* The effect of timing of a standard meal on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel atypical antipsychotic agent ziprasidone. *Pharmacotherapy* 1998; 18(1):9-15.
16. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, *et al.* A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 24(1):62-9.
17. Harvey P, Siu C, Romano S. Randomized, controlled, double-blind, multicenter comparison of the cognitive effects of ziprasidone versus olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychopharmacology* 2004; 172 (3): 324-32.
18. Hirsch S, Kissling W, Bäuml J, *et al.* A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry* 2002; 63 (6): 516-23.
19. Howard HR, Lowe JA III, Seeger TF, *et al.* 3-Benzisothiazolylpiperazine derivatives as potential atypical antipsychotic agents. *J Med Chem* 1996; 39(1):143-8.
20. Howard HR, Prakash C, Seeger TF. Ziprasidone hydrochloride: Antipsychotic, dopamine D<sub>2</sub> antagonist, 5-HT<sub>2</sub> antagonist. *Drugs Future* 1994; 19(6):560-3.
21. Howard HR, Prakash C, Seeger TF. Ziprasidone hydrochloride: Antipsychotic, dopamine antagonist, 5-HT<sub>2</sub> antagonist. *Drugs Future* 1996; 21(6):681-2.
22. Howard HR, Prakash C, Seeger TF. Ziprasidone hydrochloride: Antipsychotic, dopamine antagonist, 5-HT<sub>2</sub> antagonist. *Drugs Future* 1998; 23(6):690
23. Keck P, Buffenstein A, Ferguson J, *et al.* Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial. *Psychopharmacology* 1998; 140:173-84.
24. Keck PE Jr *et al.* Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebocontrolled, double-blind, randomized trial *Am J Psychiatry*. 2003;160 (4):741-8.
25. Keck PE, McElroy SL, Arnold LM. Ziprasidone: a new atypical antipsychotic. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2(6):1033-42.
26. Keck PE, Reeves KR, Harrigan EP, *et al.* Ziprasidone in the short-term treatment of patients with schizoaffective disorder: results from two double-blind, placebo-controlled, multicenter studies. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21:27-35.
27. Mamo D, Kapur S, Shammi CM, *et al.* A PET study of dopamine D<sub>2</sub> and serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptor occupancy in patients with schizophrenia treated with therapeutic doses of ziprasidone. *The American journal of psychiatry* 2004; 161 (5): 818-25.
28. Miceli JJ, Anziano RJ, Robarge L, *et al.* The effect of carbamazepine on the steady-state pharmacokinetics of ziprasidone in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000a; 49(suppl 1): 65s-70s.
29. Potkin S *et al.* Ziprasidone in acute bipolar mania : A 21-day randomized, double-blind,

- placebocontrolled replication trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(4):301-10.
30. Prakash C, Kamel A, Anderson W, *et al*. Metabolism and excretion of the novel antipsychotic drug ziprasidone in rats after oral administration of a mixture of <sup>14</sup>C- and <sup>3</sup>H-labeled ziprasidone. *Drug Metab Dispos* 1997; 25(1):206-18.
  31. Prakash C, Kamel A, Gummerus J, *et al*. Metabolism and excretion of a new antipsychotic drug, ziprasidone, in humans. *Drug Metab Dispos* 1997; 25(7):863-72.
  32. Prakash C. Characterization of the novel benzisothiazole ring-cleaved products of the antipsychotic drug ziprasidone. *Drug Metab Dispos* 1997; 25(7):897-901.
  33. Seeger TF, Seymour PA, Schmidt AW, *et al*. Ziprasidone (CP-88,059): a new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275(1):101-13.
  34. Smith AW, Lebel LA, Howard HR, *et al*. Ziprasidone: a novel antipsychotic agent with a unique receptor binding profile. *Eur J Pharmacol* 2001; 425:197-201.
  35. Sprouse JS, Reynolds LS, Braselton JP, *et al*. Comparison of the novel antipsychotic ziprasidone with clozapine and olanzapine: inhibition of dorsal raphe cell firing and the role of 5-HT<sub>1A</sub> receptor activation. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21:622-31.
  36. Tamminga CA, Lahti AC. The new generation of antipsychotic drugs. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11(Suppl 2):73-6.
  37. The pharmacokinetics of ziprasidone. In: *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49(Suppl 1):1S-76S.
  38. Treatment recommendations for patients with schizophrenia [APA Guidelines]. *Am J Psychiatry* 2004; 161(2): 1-56.
  39. Vieta, Eduard, *et al*. Ziprasidone in the treatment of acute mania: a 12-week, placebo-controlled, haloperidol-referenced study. *J of Psychopharmacology* 24(4) (2010) 547-558.
  40. Woo, Vincent, *et al*. Canadian Diabetes position paper: Antipsychotic medications and associated risks of weight gain and diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* 2005; 29(2):111-2.
  41. Zorn SH, Seeger TF, Seymour PA, *et al*. Ziprasidone (CP-88,059) preclinical pharmacology review. *JPN J Neuropsychopharmacol* 1995; 17(10):701-7.
  42. Gandelman, Kuan, *et al*. The Impact of Calories and Fat Content of Meals on Oral Ziprasidone Absorption: A Randomized, Open-Label, Crossover Trial. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(1):58-62.
  43. Monographie de produit-<sup>Pr</sup>ZELDOX<sup>MD</sup>, Pfizer canada Inc. Date de révision : le 28 septembre 2018, No. de contrôle de la présentation : 217496.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE  
CONSOUMMATEUR**

Pr AURO-ZIPRASIDONE

Capsules de ziprasidone

20 mg, 40 mg, 60 mg et 80 mg de ziprasidone

(sous forme de monohydrate de chlorhydrate de ziprasidone)

Maison Standard

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » à publiée à la suite de l'homologation d'AURO-ZIPRASIDONE pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'AURO-ZIPRASIDONE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

AURO-ZIPRASIDONE fait partie de la classe de médicaments qui s'appellent les antipsychotiques atypiques. AURO-ZIPRASIDONE sert à traiter les symptômes de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés, ainsi que les symptômes des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire.

Voici certains des symptômes les plus courants de la schizophrénie :

- entendre des voix, voir des choses qui n'existent pas ou en ressentir la présence (hallucinations)
- avoir des illusions (délire)
- avoir des réactions paranoïaques ou ne pas faire confiance aux autres et se montrer très méfiant
- éviter la famille ou les amis et vouloir être seul
- souffrir de dépression ou d'anxiété.

Voici certains des symptômes les plus courants du trouble bipolaire :

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

AURO-ZIPRASIDONE ne peut pas guérir votre maladie, mais pendant que vous prenez ce médicament, il peut aider à vous soulager de vos symptômes et à réduire le risque de rechute.

Il se peut aussi que votre médecin vous ait prescrit AURO-ZIPRASIDONE pour une autre raison. Si vous ne savez pas pourquoi votre médecin vous a prescrit AURO-ZIPRASIDONE, posez-lui la question.

**Les effets de ce médicament :**

Les antipsychotiques agissent sur les substances chimiques (neurotransmetteurs) qui permettent aux cellules nerveuses de communiquer. Les maladies qui affectent le cerveau, comme la schizophrénie, seraient causées par un déséquilibre de certaines substances chimiques dans le cerveau. Or, ce déséquilibre pourrait entraîner certains de vos symptômes. Les médecins et les chercheurs ne savent pas encore exactement quelles sont les causes d'un tel déséquilibre. Ils ne savent pas non plus précisément comment AURO-ZIPRASIDONE agit, mais il semble rétablir l'équilibre de deux neurotransmetteurs : la dopamine et la sérotonine.

**Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

Vous ne devez pas prendre AURO-ZIPRASIDONE si vous êtes allergique à son principal ingrédient, la ziprasidone, ou à n'importe lequel des ingrédients énumérés dans la section ci-dessous intitulée « **Les ingrédients non médicinaux** ».

**Ne prenez pas AURO-ZIPRASIDONE si vous avez une des maladies cardiaques suivantes :**

- syndrome du QT long (une anomalie du rythme cardiaque)
- crise cardiaque récente
- insuffisance cardiaque grave
- certaines anomalies du rythme cardiaque (parlez-en au médecin).

Cette interdiction de prendre AURO-ZIPRASIDONE est justifiée par un effet secondaire particulier qu'il peut causer : il risque de modifier l'activité électrique du cœur davantage que d'autres antipsychotiques. Comme cette modification est faible, on ne sait pas si elle peut être nocive, mais certains autres médicaments qui entraînent de tels changements ont causé de rares cas de troubles graves du rythme cardiaque. Ce risque peut augmenter si vous avez déjà certaines anomalies de la fonction cardiaque ou encore, si vous prenez certains médicaments pouvant aussi modifier l'activité électrique du cœur.

**Ne prenez pas AURO-ZIPRASIDONE si vous prenez un ou des médicaments dont l'association avec la ziprasidone est déconseillée, par exemple :**

- des médicaments pour le cœur, comme le dofétilide, le sotalol, la quinidine ou d'autres antiarythmiques des classes Ia ou III,
- d'autres antipsychotiques comme la mésoridazine, la thioridazine, la chlorpromazine, le dropéridol ou le pimozide.
- d'autres médicaments comme la sparfloxacine, l'acétate de lévométhadyl, le mésylate de dolasétron, le probucol ou le tacrolimus.

Indiquez au médecin les autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments non prescrits, les remèdes naturels et les plantes médicinales.

L'emploi de ziprasidone n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

**L'ingrédient médicamenteux est :**

Chlorhydrate de ziprasidone

**Les ingrédients non médicinaux sont :**

Éthylcellulose, lactose monohydraté, amidon prégélifié et stéarate de magnésium.

Les ingrédients de la tunique de la capsule : FDC bleu n° 2, dioxyde de titane, gélatine et laurylsulfate de sodium.

**Formes posologiques :**

Capsules renfermant 20, 40, 60 ou 80 mg de ziprasidone.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes**

Selon les études sur divers médicaments de la même classe qu'AURO-ZIPRASIDONE, l'administration de ces agents à des personnes âgées atteintes de démence s'est associée à une hausse du taux de mortalité. L'usage d'AURO-ZIPRASIDONE est donc contre-indiqué chez les personnes âgées atteintes de démence.

**Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser AURO-ZIPRASIDONE si :**

- vous prenez ou vous avez pris récemment tout autre médicament vendu sur ordonnance
- vous prenez un ou des médicaments en vente libre, y compris des remèdes naturels ou des plantes médicinales
- vous avez déjà eu des problèmes cardiaques ou il y a des cas de maladie du cœur dans votre famille
- vous prenez des médicaments contre une maladie cardiaque ou la tension artérielle qui vous prédisposent à une basse tension artérielle
- vous avez des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de mini-AVC
- vous avez eu des problèmes de foie
- vous avez déjà perdu connaissance ou eu des étourdissements à plusieurs reprises
- vous avez déjà eu des absences ou des convulsions
- vous faites du diabète ou il y a des cas de diabète dans votre famille
- vous êtes enceinte, pourriez être enceinte ou avez l'intention de le devenir
- vous allaitez
- vous êtes allergique à un ou plusieurs médicaments
- vous consommez de l'alcool ou vous faites un usage récréatif des drogues illicites
- vous consommez de façon abusive des drogues illicites
- vous avez déjà fait une réaction allergique à la ziprasidone ou à l'un des autres ingrédients des capsules AURO-

**ZIPRASIDONE**

- vous faites des exercices physiques exigeants ou vous travaillez dans un milieu très chaud ou en plein soleil
- vous faites une intolérance au lactose (les capsules AURO-ZIPRASIDONE contiennent du lactose)
- votre nombre de globules blancs est bas
- la teneur de votre sang en potassium ou en magnésium est basse
- vous êtes déshydraté
- 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., mise en place d'une prothèse de la hanche ou du genou), restriction de la mobilité durant un voyage en avion ou pour toute autre raison, prise d'un contraceptif oral (« la pilule »).

Les femmes en âge d'avoir des enfants qui sont traitées par AURO-ZIPRASIDONE doivent utiliser un moyen de contraception fiable.

**Effets sur les nouveau-nés**

Des symptômes graves ayant nécessité une hospitalisation sont survenus chez certains bébés nés de mères qui avaient pris de la ziprasidone durant leur grossesse. Ces symptômes peuvent parfois disparaître d'eux-mêmes. Toutefois, si votre bébé a de la difficulté à respirer, s'il dort trop, si ces muscles sont raides ou au contraire très détendus (comme une poupée de chiffon), s'il tremble ou encore si vous avez de la difficulté à le nourrir, il faut consulter un médecin de toute urgence.

**INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

Certains médicaments peuvent modifier la façon dont AURO-ZIPRASIDONE agit, par ailleurs, certains médicaments peuvent augmenter le risque de troubles du rythme cardiaque (comme l'explique ci-dessus la section « AU SUJET DE CE MÉDICAMENT »). Par conséquent, si vous consultez un médecin, un pharmacien ou tout autre professionnel de la santé et qu'il vous prescrit un médicament additionnel, même si c'est un médicament en vente libre, un remède naturel ou à base de plantes médicinales, il est important de l'informer que vous prenez AURO-ZIPRASIDONE.

Les effets de l'alcool peuvent être accentués durant un traitement par AURO-ZIPRASIDONE. Il est donc déconseillé de consommer de l'alcool lorsque vous prenez AURO-ZIPRASIDONE.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

Pour qu'AURO-ZIPRASIDONE puisse vous aider à aller mieux, vous devez absolument en prendre tous les jours, en suivant exactement les recommandations du médecin. La dose a été établie en fonction de vos besoins particuliers. Toutefois, votre médecin peut décider de l'augmenter ou de la réduire selon votre réponse au traitement.

- Il faut avaler tout rond les capsules AURO-ZIPRASIDONE, avec un verre d'eau.
- Il faut prendre les capsules avec un repas.
- Il est préférable de prendre AURO-ZIPRASIDONE à la même heure chaque jour.
- Ne modifiez pas votre dose et n'arrêtez pas de prendre votre médicament sans l'approbation du médecin.
- Suivez les directives posologiques à la lettre. N'en prenez jamais plus que la dose prescrite.
- Surtout, continuez à prendre AURO-ZIPRASIDONE, même si vous allez mieux, afin d'éviter les rechutes et la réapparition des symptômes. Il faut prendre AURO-ZIPRASIDONE tant que vous et votre médecin trouvez qu'il vous fait du bien.
- Ne donnez jamais AURO-ZIPRASIDONE à qui que ce soit, car ce médicament a été prescrit uniquement à votre intention.

**Surdose :**

Si vous avez pris plus de capsules AURO-ZIPRASIDONE que la quantité prescrite par votre médecin, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le centre antipoison de votre région, ou rendez-vous aux urgences de l'hôpital le plus près, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous avez oublié de prendre une dose d'AURO-ZIPRASIDONE depuis quelques heures seulement, prenez-la dès que possible. Si la majeure partie de la journée est passée depuis la dose oubliée, sautez cette dose et attendez l'heure de prendre la prochaine dose. **Ne prenez jamais 2 doses à la fois.**

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Comme tout autre médicament, AURO-ZIPRASIDONE peut causer certains effets secondaires dont les plus fréquents sont énumérés ci-dessous :

- sensation de fatigue ou somnolence inhabituelles
- nausées ou malaises d'estomac
- constipation
- étourdissements
- agitation (nervosité)
- mouvements anormaux
- diarrhée
- éruption cutanée
- augmentation de la toux/écoulement nasal.

Informez immédiatement votre médecin si vous avez des secousses musculaires ou des mouvements anormaux de la face ou de la langue.

Il est important d'informer le médecin ou le pharmacien si vous avez de la diarrhée, des vomissements ou toute autre affection pouvant entraîner une déshydratation (perte de liquide). À la suite d'une telle affection, le médecin pourrait décider de faire des analyses de sang pour vérifier la

concentration de plusieurs éléments (électrolytes) importants pour la santé, car un déséquilibre des électrolytes risque de déclencher des troubles cardiaques plus souvent avec AURO-ZIPRASIDONE, comparativement à d'autres antipsychotiques. Des troubles de l'alimentation, l'abus d'alcool et une intoxication hydrique (ingestion excessive ou rétention d'eau) sont aussi des facteurs de risque d'un déséquilibre des électrolytes.

Votre médecin devrait vous peser avant que vous commenciez à prendre AURO-ZIPRASIDONE, et continuer de surveiller votre poids durant toute la durée de votre traitement.

Votre médecin devrait vous faire passer des examens du sang avant que vous commenciez à prendre AURO-ZIPRASIDONE, et tout au long de votre traitement. Ces examens serviront à surveiller le taux de sucre dans votre sang ainsi que le nombre de globules blancs (cellules qui combattent les infections).

Si votre taux de prolactine (mesuré au moyen d'un test sanguin) est élevé et que vous souffrez d'hypogonadisme, vous pourriez avoir un risque plus élevé de fractures dues à l'ostéoporose; cela peut se produire tant chez les hommes que chez les femmes.

Si vous ressentez tout symptôme qui peut être une manifestation de troubles du rythme cardiaque, comme des étourdissements, des palpitations (sensation de battements cardiaques forts et rapides ou battements cardiaques irréguliers), que vous perdez connaissance (évanouissement) ou que vous avez des convulsions, vous devez obtenir des soins médicaux immédiats.

Étant donné que les médicaments de la classe d'AURO-ZIPRASIDONE peuvent freiner la capacité d'adaptation du corps à la chaleur, il vaut mieux éviter de s'exposer à des situations qui font trop augmenter la température du corps ou qui le déshydratent (par exemple des exercices intensifs ou une exposition à une chaleur extrême) durant un traitement par AURO-ZIPRASIDONE.

Étant donné que certaines personnes peuvent devenir somnolentes avec AURO-ZIPRASIDONE, vous devez éviter de conduire ou de faire fonctionner une machine, tant que vous n'aurez pas vérifié si AURO-ZIPRASIDONE a un tel effet sur vous.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et sollicitez des soins médicaux immédiats
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Fréquents</b>			
Éruption cutanée	√		

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et sollicitez des soins médicaux immédiats
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Secousses musculaires ou mouvements anormaux de la face ou de la langue		√	
Faiblesse ou engourdissement soudains de la face, des bras ou des jambes et difficultés à articuler ou troubles de la vision			√
<b>Peu fréquents</b>			
Sensation de faiblesse, étourdissements, évanouissement ou modification des battements du cœur (palpitations)		√	
Caillots sanguins : enflure, douleur et rougeur à un bras ou une jambe et chaleur pouvant se dégager du membre touché. Vous pourriez éprouver soudainement une douleur à la poitrine, des difficultés respiratoires et des palpitations cardiaques.		√	
Convulsions (évanouissement suivi de tremblements généralisés incontrôlables)			√
Réaction allergique (signes et symptômes : éruption cutanée, urticaire, enflure de la langue ou de la gorge et difficulté à respirer)			√
<b>Rares</b>			
Forte fièvre et grande raideur musculaire, confusion, battements du cœur rapides ou irréguliers et transpiration abondante			√
Érection prolongée (plus de 4 heures) et douloureuse			√
Avoir très chaud sans parvenir à se rafraîchir (un effet qui résulte généralement de la combinaison de plusieurs facteurs, par exemple, exercices intensifs, déshydratation et température ambiante élevée)		√	
Constipation ou aggravation de la constipation		√	

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et sollicitez des soins médicaux immédiats
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Réaction allergique grave (symptômes possibles : éruption cutanée, fièvre, douleur thoracique, douleur abdominale)			√
Éruption cutanée et fièvre s'accompagnant d'un gonflement des ganglions			√
Réactions cutanées graves (les symptômes peuvent comprendre une éruption avec formation de cloques, des ulcères dans la bouche, une peau qui pèle et de la fièvre)			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'AURO-ZIPRASIDONE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conservez les capsules AURO-ZIPRASIDONE à une température ambiante stable (de 15 °C à 30 °C). Si votre médecin vous dit de cesser de prendre AURO-ZIPRASIDONE ou si la date de péremption du produit est dépassée, retournez ce qui vous reste à la pharmacie, où on veillera à s'en débarrasser de manière appropriée.

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*



**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

**Si vous voulez de plus amples renseignements à propos d'AURO-ZIPRASIDONE :**

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Vous trouverez la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé qui comprend ces Renseignements pour le consommateur en visitant le site web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>) ; le site Web du fabricant (<http://www.auropharma.ca>) ou en appelant au 1-855-648-6681.

Ce dépliant a été rédigé par :

**Auro Pharma Inc.**

3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402  
Woodbridge, Ontario L4L 8K8  
Canada

Date de révision : Le 21 Février 2019

**Pour obtenir de l'aide**

Vous pouvez toujours trouver quelqu'un pour vous aider. N'oubliez pas qu'en plus de votre famille et de vos amis, les médecins, les infirmières, les pharmaciens, les travailleurs sociaux et d'autres professionnels de la santé sont là pour vous aider si vous avez des problèmes ou des inquiétudes. La Société canadienne de schizophrénie comprend des sections locales qui viennent en aide aux personnes et aux familles aux prises avec une maladie mentale : Société canadienne de schizophrénie, 4 Fort Street, Winnipeg, Manitoba R3C 1C4, téléphone : 1-204-786-1616, sans frais : 1-800-263-5545, télécopieur : 204-783-4898; courriel : [info@schizophrenia.ca](mailto:info@schizophrenia.ca); site Web : [www.schizophrenia.ca](http://www.schizophrenia.ca). Communiquez avec votre médecin pour en savoir plus à ce sujet.

Société pour les troubles de l'humeur du Canada

110, rue Front, unité A3, bureau 325

Belleville (Ontario) K8P 0A6

Téléphone : 613-921-5565

Courriel : [info@mdsc.ca](mailto:info@mdsc.ca)

Site web : <http://www.troubleshumeur.ca>. Le site web offre de judicieux conseils sur le trouble bipolaire, la dépression et d'autres troubles de l'humeur, de même que des renseignements sur les endroits où trouver de l'aide dans votre province.

Communiquez avec votre médecin pour en savoir plus à ce sujet.