

Choisissez ^{Pr}REXULTI^{MD} pour vos patients atteints d'agitation associée à la démence d'Alzheimer (ADA)

^{Pr}REXULTI^{MD} est indiqué pour le traitement symptomatique de l'agitation associée à la démence d'Alzheimer chez les patients démontrant un comportement agressif et n'ayant pas répondu aux interventions non pharmacologiques¹.

Voici Diane et sa proche aidante, Isabelle*

// **Ma mère habite avec moi. Récemment, elle a commencé à être plus agitée et nerveuse. Il devient de plus en plus difficile de la calmer, alors je suis disposée à explorer tous les choix susceptibles de l'aider.** //

- Isabelle, fille de la patiente.



ANTÉCÉDENTS DE LA PATIENTE

- Femme de 74 ans ayant reçu un diagnostic de démence d'Alzheimer il y a 3 ans
- A emménagé chez sa fille il y a 2 ans
- Actuellement traitée par un inhibiteur de la cholinestérase
- Score MMSE = 21 (comparable au score obtenu à la dernière visite)

LA PROCHE AIDANTE SIGNALE L'APPARITION RÉCENTE DE SYMPTÔMES

- Agitation
- Cris occasionnels (comportement agressif)
- Agitation générale (comportement physique non agressif)
- Demande répétée d'attention (comportement verbal agité)
- Arrêt des promenades quotidiennes au parc situé à proximité

OBJECTIFS THÉRAPEUTIQUES

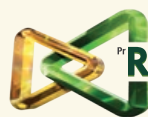
- Aider à la prise en charge des symptômes d'agitation

Comment traiteriez-vous Diane?

Les données sur REXULTI concernant les manifestations de comportements d'agitation sont présentées plus loin dans cet outil. Les effets de REXULTI sur le fonctionnement et sur la qualité de vie n'ont pas été évalués en tant que paramètre prédéfini dans les essais prospectifs bien contrôlés avec répartition aléatoire.

MMSE : Mini-Mental State Examination (mini-examen de l'état mental).

* Cas fictif. N'est pas nécessairement représentatif de l'ensemble de la population.

 **^{Pr}REXULTI^{MD}**
Comprimés de
brexpiprazole

Administration unique quotidienne simple pour vos patients

Schéma d'augmentation de la dose recommandé, facile à suivre¹



Ajustement posologique recommandé ¹			
Jour	1 à 7	8 à 14	À partir du jour 15
Dose	0,5 mg/jour	1 mg/jour	2 mg/jour

D'après la monographie de produit

Pr **REXULTI^{MD}** se prend par voie orale, avec ou sans aliments.

- Après au moins 14 jours à une dose de 2 mg, 1 fois par jour, la dose peut être augmentée jusqu'à la dose maximale recommandée, qui est de 3 mg, 1 fois par jour, si une telle augmentation est justifiée sur le plan clinique. Il faut utiliser la dose efficace la plus faible possible pour réduire au minimum le risque d'événements indésirables.
- Il est conseillé aux médecins d'évaluer les risques et les bienfaits de l'emploi de REXULTI chez les patients âgés atteints d'ADA, en tenant compte pour chacun d'eux des facteurs de prédiction du risque d'AVC ou des comorbidités cardiovasculaires existantes.
- Il faut envisager de mettre fin au traitement en cas de signes et de symptômes d'événements indésirables cérébrovasculaires.

Veuillez consulter la monographie de produit pour obtenir les renseignements complets sur la posologie.

Usage clinique :

^{Pr}REXULTI^{MD} n'est pas indiqué comme traitement à utiliser au besoin (PRN) pour l'ADA. Une fois le traitement par REXULTI amorcé, il faut parfois compter jusqu'à six à huit semaines avant de constater une efficacité clinique significative.

L'efficacité et l'innocuité de REXULTI dans le traitement de l'ADA ont été démontrées lors de deux essais de 12 semaines à doses fixes, avec répartition aléatoire et contrôlés par placebo, menés à double insu auprès de patients adultes. Il est conseillé au clinicien qui envisage d'utiliser REXULTI chez des patients âgés atteints d'ADA d'évaluer les risques et les bienfaits de l'emploi de cet agent chez ces patients en tenant compte de l'augmentation du risque de décès observée avec les antipsychotiques dans cette population de patients et des facteurs de prédiction du risque d'AVC ou des maladies cardiovasculaires concomitantes existantes.

- Non indiqué chez les enfants (de moins de 18 ans) et n'est pas recommandé chez ces derniers.

Mises en garde et précautions les plus importantes :

Mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence : Les patients âgés atteints de démence traités par un antipsychotique atypique présentent un risque de décès plus élevé que ceux recevant un placebo. L'analyse des résultats de 13 études contrôlées par placebo utilisant divers antipsychotiques atypiques (durée modale de 10 semaines) menées auprès de tels patients a révélé que le taux de mortalité était 1,6 fois plus élevé en moyenne chez les patients traités. Bien que les causes de décès aient été variées, la plupart des décès semblaient être d'origine cardiovasculaire (p. ex. insuffisance cardiaque, mort subite) ou infectieuse (p. ex. pneumonie).

Autres mises en garde et précautions pertinentes :

- Régulation de la température corporelle
- Risque de chutes et de somnolence
- Contient du lactose
- Hypotension orthostatique

- Risque d'allongement de l'intervalle QT
- Les patients doivent faire l'objet d'une évaluation visant à déceler tout antécédent d'abus de drogue
- Conduite de véhicules et utilisation de machines
- Des cas d'hyperglycémie et d'acidocétose diabétique ont été signalés
- Gain pondéral
- Dyslipidémie
- Hyperprolactinémie
- Priapisme
- Risque de leucopénie/neutropénie
- Thromboembolie veineuse
- Réactions d'hypersensibilité graves
- Syndrome malin des neuroleptiques
- Dyskinésie tardive
- Risque de convulsions
- Risque de suicide
- Risque de troubles du contrôle des impulsions et de comportements compulsifs
- Effets indésirables cutanés graves
- Dysphagie
- Ne pas utiliser durant la grossesse ou l'allaitement
- Administration avec prudence chez les patients âgés vu la possibilité d'un risque accru d'événements indésirables cérébrovasculaires potentiellement mortels.
- Surveillance et tests de laboratoire : la glycémie, le bilan lipidique à jeun et le poids corporel, de même que la formule sanguine complète, la numération et la formule leucocytaires, le taux de prolactine et la tension artérielle doivent être déterminés au début du traitement et vérifiés périodiquement par la suite.

Pour de plus amples renseignements :

Consultez la monographie de produit au www.rexultimonographie.ca pour obtenir des renseignements importants sur les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie qui n'ont pas été abordés dans le présent document. La monographie est également offerte sur demande, en appelant au **1 877 341-9245**.

Le profil d'efficacité de ^{Pr}REXULTI^{MD} dans le traitement de l'ADA a été évalué dans le cadre de trois études pivots

L'efficacité et l'innocuité de REXULTI ont été évaluées dans le cadre de trois études de 12 semaines contrôlées par placebo, menées à double insu et avec répartition aléatoire; deux de ces études portaient sur des doses fixes et la troisième, sur des doses flexibles. Y ont été recrutés **1 048 patients** présentant des symptômes d'agitation associée à la démence d'Alzheimer (ADA)¹.

Étude 11^{1,2}

Objectif

Évaluer le profil d'efficacité, de tolérabilité et d'innocuité de REXULTI (doses fixes de 2 ou 3 mg/jour) chez des patients atteints d'ADA qui répondaient aux critères correspondant au 1^{er} facteur de l'inventaire CMAI.

Critères d'admissibilité choisis^{1,2}

- Diagnostic de maladie d'Alzheimer probable selon les critères du NINCDS-ADRDA
- Score MMSE : ≥ 5 et ≤ 22
- Score total ≥ 4 aux items de l'inventaire NPI/NPI-NH évaluant l'agitation et l'agressivité
- Comportements traduisant une agitation suffisante pour justifier le recours à un traitement médicamenteux, après exclusion des autres facteurs causals
- Comportements agressifs correspondant aux critères du 1^{er} facteur de l'inventaire CMAI*

En tout, **345 patients**

âgés de 56 à 90 ans (moyenne : 74 ans) ont été admis à l'**étude 11** et ont reçu REXULTI à raison de 2 mg/jour ou à 3 mg/jour (n = 225), ou un placebo (n = 116).

Paramètres d'évaluation de l'étude^{1,2}

Paramètre principal

- Variation du score à l'inventaire CMAI entre le début de l'étude et la 12^e semaine

Paramètre secondaire clé

- Variation du score CGI-S entre le début de l'étude et la 12^e semaine

CGI-S : Clinical Global Impression – Severity; CMAI : Cohen-Mansfield Agitation Inventory; MMSE : Mini-Mental State Examination (mini-examen de l'état mental); NINCDS-ADRDA : National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; NPI/NPI-NH : Neuropsychiatric Inventory/Neuropsychiatric Inventory Nursing Home.

* Pour répondre aux critères, les patients devaient présenter des comportements agressifs tels que les suivants : 1) ≥ 1 comportement agressif qui se répète plusieurs fois par semaine; 2) ≥ 2 comportements agressifs survenant une ou deux fois par semaine; ou ≥ 3 comportements agressifs se produisant moins d'une fois par semaine.

Inventaire CMAI (Cohen-Mansfield Agitation Inventory)

L'**inventaire CMAI** est un questionnaire à 29 items rempli par le clinicien visant à évaluer la fréquence des manifestations de comportements d'agitation chez les patients âgés, selon les observations des proches aidants¹.

Les comportements d'agitation peuvent être groupés en trois facteurs :



1^{er} facteur : comportement agressif (exemples d'item)

- Crier
- Donner des coups de pied
- Lancer des objets
- Pousser
- Griffes
- Se blesser soi-même ou d'autres personnes
- Injurier/agresser verbalement



2^e facteur : comportements physiques non agressifs (exemples d'item)

- Maniérismes répétitifs
- Agitation générale
- Faire les cent pas, errer sans but

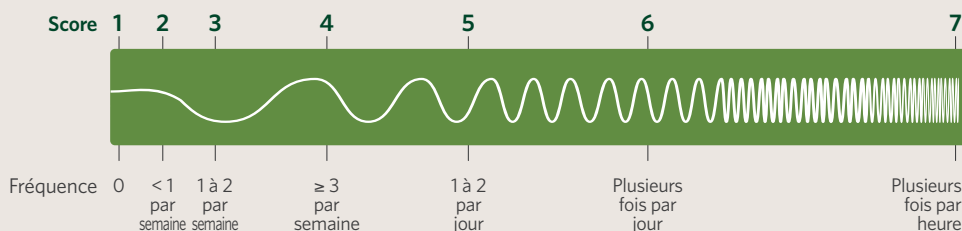


3^e facteur : comportements verbaux agités (exemples d'item)

- Se plaindre
- Poser toujours les mêmes questions ou répéter toujours les mêmes phrases
- Demander de façon constante et injustifiée de l'attention ou de l'aide

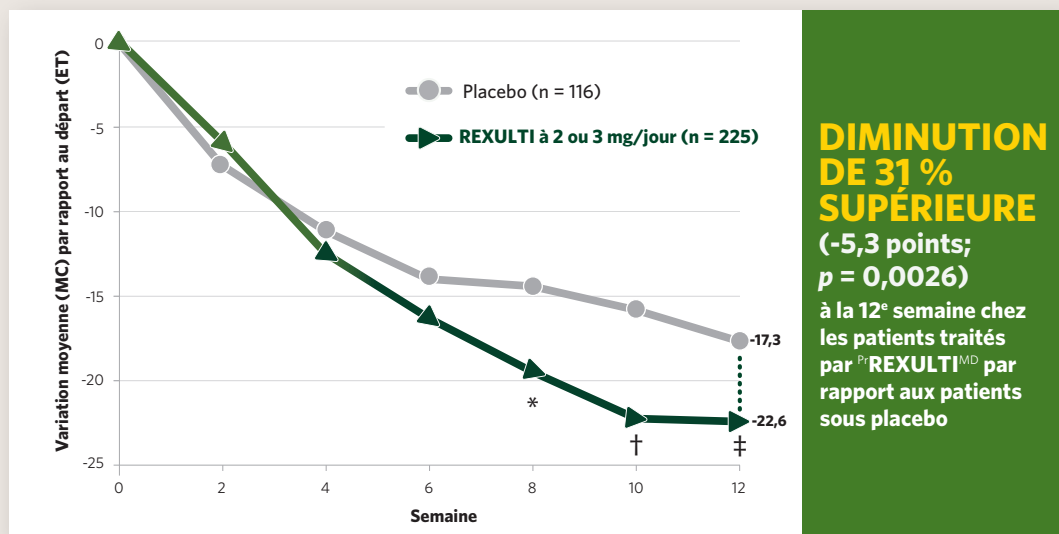
Établissement du score CMAI

- Chacun des 29 comportements d'agitation est coté sur une échelle de 1 (jamais) à 7 (très souvent) évaluant la fréquence au cours des 2 semaines précédentes³.
- La somme des scores de fréquence des comportements d'agitation donne un score total CMAI allant de 29 (meilleur résultat) à 203 (pire résultat).
- Un score négatif indique une amélioration.



Diminution de la fréquence des symptômes d'agitation observée à la 12^e semaine à l'inventaire CMAI

Amélioration démontrée du score CMAI total à la 12^e semaine^{1,2}



Scores CMAI totaux de départ : REXULTI, 80,6; placebo, 79,2.

* $p < 0,01$; valeurs de p nominales, non corrigées pour la multiplicité.

† $p = 0,001$; valeurs de p nominales, non corrigées pour la multiplicité.

‡ $p = 0,001$.

D'après la monographie de produit et Lee et al. 2023

Amélioration démontrée du score à l'échelle CGI-S à la 12^e semaine (paramètre secondaire)^{1,2}

REXULTI à 2 ou 3 mg/jour **s'est révélé significativement supérieur sur le plan statistique par rapport au placebo** pour réduire les symptômes d'agitation à la 12^e semaine, selon le score CGI-S (paramètre secondaire; différence entre les variations moyennes [MC] = -0,27, $p = 0,0078$).

Profil d'innocuité démontré

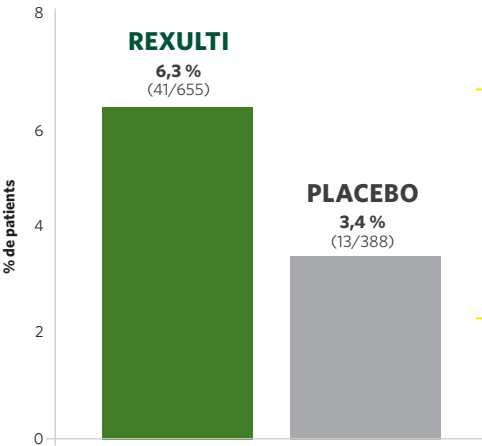
Profil d'innocuité et de tolérabilité

ÉIT survenus à une fréquence d'au moins 2 % dans n'importe quel groupe sous [®] REXULTI ^{MD} (doses de 0,5 à 3 mg) et supérieure à celle relevée dans le groupe placebo dans les études de 12 semaines contrôlées par placebo à doses fixes ou à doses flexibles ¹							
	REXULTI (mg./jour)						Placebo (n = 388)
	≤ 1 mg (n = 157)	2 mg (n = 213)	3 mg (n = 153)	2 et 3 mg (n = 366)	0,5 à 2 mg (n = 132)	Ensemble des doses (n = 655)	
Somnolence	1 %	3 %	3 %	3 %	6 %	3 %	2 %
Étourdissements	< 1 %	4 %	3 %	4 %	5 %	3 %	3 %
Insomnie	5 %	4 %	2 %	3 %	4 %	4 %	3 %
Rhinopharyngite	3 %	2 %	3 %	3 %	3 %	3 %	3 %
Infection des voies urinaires	2 %	3 %	3 %	3 %	2 %	3 %	2 %

D'après la monographie de produit

La plupart des événements indésirables survenus pendant le traitement (ÉIT) étaient d'intensité légère à modérée. Aucun des événements indésirables rapportés lors des études de 12 semaines ne répondait aux critères définissant les événements indésirables signalés le plus souvent (fréquence ≥ 5 % dans le groupe REXULTI [toutes doses] et au moins 2 fois plus élevée que celle observée dans le groupe placebo).

Taux d'abandon du traitement en raison d'événements indésirables



Moins de 7 % des patients ont cessé le traitement en raison d'événements indésirables, que ce soit dans le groupe REXULTI ou dans le groupe placebo



RÉDUCTION DÉMONTRÉE DE LA FRÉQUENCE DES SYMPTÔMES D'AGITATION

Une **réduction** significativement **supérieure de la différence entre les variations moyennes (MC) dans le score CMAI total par rapport au départ** a été observée chez les patients traités par REXULTI à 2 ou 3 mg/jour comparativement aux patients recevant un placebo à la 12^e semaine^{1,2}.



PROFIL D'INNOCUITÉ DÉMONTRÉ

- La plupart des événements indésirables étaient d'intensité légère ou modérée¹.
 - ÉIT survenus à une fréquence d'au moins 2 % dans n'importe quel groupe traité par REXULTI (doses de 0,5 à 3 mg; ≥ 2 %; N = 655) : rhinopharyngite, infection des voies urinaires, étourdissements, somnolence, insomnie.
- < 7 %** des patients ont cessé le traitement en raison d'événements indésirables.
 - Taux d'abandon motivé par des événements indésirables : 6,3 % (41/655) sous REXULTI et 3,4 % (13/388) sous placebo.

CMAI : Cohen-Mansfield Agitation Inventory; ÉIT : événements indésirables survenus pendant le traitement; MC : moindres carrés.



ÉTUDIÉ CHEZ PLUS DE 1 000 PATIENTS

REXULTI a été étudié dans des études pivots de phase III auxquels ont été admis 1 048 patients atteints de démence d'Alzheimer^{1,2}.



ADMINISTRATION UNIQUOTIDIENNE SIMPLE

- REXULTI se prend par voie orale avec ou sans aliments¹
- Schéma d'augmentation de la dose clair qui amorce le traitement par 0,5 mg, passe à 1 mg, puis vise une dose cible de 2 mg/jour
- Dose maximale de 3 mg/jour

Références : **1.** Monographie de REXULTI. Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. **2.** Lee D, Slomkowski M, Hefting N, et al. Brexpiprazole for the treatment of agitation in Alzheimer dementia: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2023;80(12):1307-1316. **3.** Interior Health. Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI). Consulté le 4 janvier 2024.



Toutes les marques de commerce suivies des mentions ^{MD} ou ^{MC} sont protégées (déposées ou non) par leurs propriétaires ou concédants de licence. Pour obtenir plus d'information, veuillez visiter le www.otsukacanadatm-mc.ca.

© Otsuka Canada Pharmaceutique et Lundbeck Canada Inc.
Tous droits réservés.

OTS-REX-00134F

