

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrINVEGA®

palipéridone

Comprimés à libération prolongée
3 mg, 6 mg, 9 mg et 12 mg[†]

Antipsychotique

Janssen Inc.
19, Green Belt Drive
Toronto (Ontario)
M3C 1L9

www.janssen.com/canada

Date de préparation :
26 septembre 2007

Date de révision :
2 février 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 188891

Marques de commerce utilisées sous licence.

© 2016 Janssen Inc.

† Non offert au Canada

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	28
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	30
SURDOSAGE.....	32
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	32
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	36
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	36
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	38
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	38
ESSAIS CLINIQUES	38
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	41
TOXICOLOGIE	43
RÉFÉRENCES	45
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	46

Pr **INVEGA**[®]

palipéridone

Comprimés à libération prolongée
3 mg, 6 mg, 9 mg et 12 mg[†]

Antipsychotique

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération prolongée 3 mg, 6 mg, 9 mg et 12 mg [†]	Hydroxytoluène butylé, cire de carnauba, acétate de cellulose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, hydroxyéthylcellulose, hypromellose, oxyde de fer noir, oxydes de polyéthylène, polyéthylèneglycol, propylèneglycol, povidone, chlorure de sodium, acide stéarique et dioxyde de titane. Les comprimés de 3 mg contiennent également du lactose et de la triacétine. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

[†] Non offert au Canada

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

INVEGA[®] (palipéridone) est indiqué pour le traitement de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés. Des essais cliniques contrôlés ont montré qu'INVEGA[®] améliorerait à la fois les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie.

Gériatrie (> 65 ans) :

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Encadré Mises en garde et précautions importantes** et **Populations particulières**.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité d'INVEGA[®] chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie**).

CONTRE-INDICATIONS

INVEGA[®] (palipéridone) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à la palipéridone, à la rispéridone, à l'un des ingrédients de la formulation ou à l'un des composants du contenant. Des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques et des angio-œdèmes, ont été observées chez des patients traités par la rispéridone et la palipéridone. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter : *Monographie de produit, PARTIE I : FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.*

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence
Le risque de décès chez les patients âgés atteints de démence et traités par des antipsychotiques atypiques est plus élevé que chez ceux recevant un placebo. L'analyse de treize essais contrôlés par placebo portant sur différents antipsychotiques atypiques (durée modale de 10 semaines) chez ce type de patients a révélé un taux de mortalité moyen 1,6 fois plus élevé chez les patients traités par le médicament étudié. 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) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Patients gériatriques atteints de démence).

Généralités

Allongement de l'intervalle QT

La palipéridone provoque un modeste allongement de l'intervalle QT corrigé (QTc). On devrait éviter d'utiliser la palipéridone en association avec d'autres médicaments qui sont connus pour allonger l'intervalle QTc, notamment les antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, procainamide) ou de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol), les antipsychotiques (p. ex. chlorpromazine, thioridazine), les antibiotiques (p. ex. gatifloxacine, moxifloxacine) ou toute autre classe de médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc. La palipéridone devrait aussi être évitée chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital et chez les patients ayant des antécédents d'arythmies cardiaques.

Certaines circonstances pourraient accroître le risque de survenue de torsades de pointes et/ou de mort subite lors de l'emploi de médicaments qui prolongent l'intervalle QTc. Parmi ces circonstances, on peut citer (1) la bradycardie, (2) l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie, (3) l'emploi concomitant d'autres médicaments qui prolongent l'intervalle QTc et (4) la présence d'un allongement congénital de l'intervalle QT.

Étude R076477-SCH-1009 sur l'allongement de l'intervalle QT

Les effets de la palipéridone sur l'intervalle QT ont été évalués au cours d'une étude multicentrique contrôlée à double insu par témoin actif (dose unique de 400 mg de moxifloxacine) sur l'intervalle QT chez des adultes atteints de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif. Des évaluations électrocardiographiques en série étaient prévues à différents jours et à plusieurs moments de la journée. Les changements moyens de la correction dérivée par régression linéaire de l'intervalle QT par rapport au départ, par la méthode des moindres carrés, ont été calculés pour chaque jour et heure d'évaluation électrocardiographique prévus.

Dans l'étude R076477-SCH-1009 (n = 141), la dose de 8 mg de palipéridone à libération immédiate administrée par voie orale (n = 44) était associée à un changement moyen de la correction dérivée par régression linéaire de l'intervalle QT par rapport au départ, par la méthode des moindres carrés, de 10,9 ms (IC à 90 % : 8,24 à 13,62) observé au jour 8 à 1,5 heure après la prise. La concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre pour cette dose de 8 mg de palipéridone à libération immédiate était plus du double de l'exposition observée avec la dose maximale recommandée d'INVEGA[®] (palipéridone), soit 12 mg (C_{\max} éé = 113 et 45 ng/ml, respectivement, administrée avec un petit-déjeuner standard). Dans cette même étude, une dose de 4 mg de palipéridone à libération immédiate administrée par voie orale (C_{\max} éé = 35 ng/ml) était associée à un changement moyen de la correction dérivée par régression linéaire de l'intervalle QT par rapport au départ, par la méthode des moindres carrés, de 9,3 ms (IC à 90 % : 6,56 à 11,98) observé au jour 2 à 1,5 heure après la prise. Aucun des sujets n'a connu un changement de plus de 60 ms par rapport au départ ou une correction dérivée par régression linéaire de l'intervalle QT de plus de 500 ms à quelque moment que ce soit pendant cette étude.

Également, dans cette étude, une dose de 400 mg de moxifloxacine (n = 58) était associée à un changement moyen de la correction dérivée par régression linéaire de l'intervalle QT par rapport au départ, par la méthode des moindres carrés, de 6,1 ms (IC à 90 % : 3,64 à 8,53) observé au jour 8 à 3 heures après la prise. Le placebo (n = 58) était associé à un changement moyen de la correction dérivée par régression linéaire de l'intervalle QT par rapport au début de l'étude, évalué selon la méthode des moindres carrés, de 3,5 ms (IC à 90 % : 1,05 à 5,95) observé au jour 2 à 30 minutes après la prise.

Utilisation concomitante d'INVEGA[®] et de rispéridone par voie orale

Il n'y a pas de données d'innocuité recueillies systématiquement dans le but d'étudier spécifiquement l'administration concomitante d'INVEGA[®] et de rispéridone, de palmitate de palipéridone ou d'autres antipsychotiques. Étant donné que la palipéridone est le principal métabolite actif de la rispéridone, la prudence s'impose lors de l'emploi concomitant d'INVEGA[®] et de rispéridone ou de palmitate de palipéridone.

Régulation de la température corporelle

Les agents antipsychotiques peuvent perturber la capacité de l'organisme à diminuer la température centrale du corps. Il est recommandé de faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit INVEGA[®] à des patients exposés à des conditions susceptibles de favoriser l'élévation de la température centrale, telles que l'exercice intense, l'exposition à des températures extrêmement chaudes, l'administration concomitante de médicaments à action anticholinergique ou la déshydratation.

Carcinogénèse et mutagénèse

Pour obtenir les données de recherches menées chez l'animal, veuillez consulter : *Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE.*

Cardiovasculaire

Hypotension orthostatique

La palipéridone peut provoquer une hypotension orthostatique et une syncope chez certains patients en raison de son activité alpha-bloquante. D'après les données regroupées de trois essais de six semaines contrôlés par placebo et à doses fixes menés sur INVEGA[®] (à 3, 6, 9 et 12 mg), une hypotension orthostatique a été signalée chez 2,5 % des sujets traités par INVEGA[®] et chez 0,8 % des sujets sous placebo. Une syncope a été signalée chez 0,8 % des sujets traités par INVEGA[®] (3, 6, 9 et 12 mg) et chez 0,3 % des sujets sous placebo.

INVEGA[®] doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue (p. ex. insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde ou cardiopathie ischémique, anomalies de la conduction cardiaque), une maladie cérébrovasculaire ou un état susceptible de les prédisposer à l'hypotension, comme la déshydratation ou l'hypovolémie. Il faut particulièrement veiller à éviter une hypotension chez les patients présentant des antécédents d'insuffisance cérébrovasculaire ou de cardiopathie ischémique et chez les patients prenant des médicaments hypotenseurs.

Endocrinien/Métabolisme

Hyperglycémie et diabète sucré

Des cas d'hyperglycémie, de diabète sucré et d'exacerbation d'un diabète préexistant, parfois graves et associés à l'acidocétose, au coma hyperosmolaire ou au décès, ont été signalés chez des patients traités par tous les antipsychotiques atypiques. Pour la plupart, ces cas ont été observés lors de l'utilisation clinique après la commercialisation et lors d'études épidémiologiques plutôt que dans le cadre d'essais cliniques. Une acidocétose diabétique est survenue chez des patients traités par des antipsychotiques qui ne présentaient pas d'antécédents connus d'hyperglycémie. Une surveillance clinique appropriée est recommandée chez les patients traités par des antipsychotiques, conformément aux lignes directrices de l'antipsychotique utilisé.

Lors des essais cliniques, des événements indésirables liés au glucose (p. ex. hyperglycémie) ont été rarement signalés chez les sujets traités par INVEGA[®].

L'évaluation du lien entre la prise d'un antipsychotique atypique et les anomalies de la glycémie se trouve compliquée par la possibilité d'un risque sous-jacent plus élevé de diabète sucré chez les patients atteints de schizophrénie et par l'incidence croissante du diabète sucré dans la population générale. Compte tenu de ces facteurs de confusion, le lien entre la prise d'un antipsychotique atypique et la survenue d'événements indésirables liés à l'hyperglycémie n'est pas entièrement élucidé. Toutefois, des études épidémiologiques (ne portant pas sur INVEGA[®]) semblent indiquer un risque accru d'événements indésirables liés à l'apparition d'une hyperglycémie en cours de traitement chez les patients prenant un antipsychotique atypique. Étant donné qu'INVEGA[®] n'était pas commercialisé au moment de ces études, on ignore si ce risque accru est associé à INVEGA[®]. On ne dispose d'aucune estimation précise du risque

d'événements indésirables liés à l'hyperglycémie chez les patients prenant un antipsychotique atypique.

Une évaluation de la glycémie et du poids des patients doit être effectuée au début du traitement et de façon régulière par la suite. Il convient de surveiller tous les patients recevant des antipsychotiques atypiques, dont INVEGA[®], pour déceler les symptômes évocateurs d'une hyperglycémie et d'un diabète sucré, notamment la polydipsie, la polyurie, la polyphagie et la faiblesse. Les patients qui présentent des symptômes d'hyperglycémie pendant le traitement par un antipsychotique atypique devraient subir un test de glycémie à jeun. Dans certains cas, la glycémie est revenue à la normale avec l'interruption de la prise de l'antipsychotique atypique. Quelques patients ont néanmoins dû poursuivre leur traitement antidiabétique malgré l'arrêt du médicament soupçonné. Les patients présentant des facteurs de risque de diabète sucré (p. ex. obésité, antécédents familiaux de diabète) qui commencent à prendre un antipsychotique atypique devraient subir un test de glycémie à jeun au début du traitement et périodiquement pendant le traitement. Il convient de surveiller régulièrement les patients qui commencent à prendre un antipsychotique atypique et chez qui un diagnostic de diabète sucré a été établi, afin de déceler toute détérioration de l'équilibre glycémique.

Gain de poids

Un gain de poids a été observé en lien avec l'administration d'antipsychotiques atypiques. Il est donc recommandé de surveiller de façon régulière le poids des patients (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

On a comparé les pourcentages de patients ayant répondu au critère de gain pondéral $\geq 7\%$ du poids corporel en se reportant aux données regroupées de trois études de six semaines à doses fixes, contrôlées par placebo et menées auprès de patients adultes. Cette comparaison a révélé une fréquence de gain de poids similaire chez les patients ayant reçu INVEGA[®] à raison de 3 mg et 6 mg (7 % et 6 %, respectivement) et chez ceux ayant reçu un placebo (5 %), alors que la fréquence de gain de poids a été plus importante chez ceux ayant reçu INVEGA[®] à raison de 9 mg et 12 mg (9 % dans les deux cas). Des augmentations du poids corporel ont également été observées au cours des essais sur le trouble schizo-affectif.

Hyperprolactinémie

Comme on le voit avec d'autres antipsychotiques atypiques exerçant un effet antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques D₂, la palipéridone entraîne une élévation du taux de prolactine qui persiste en cas d'administration prolongée. La palipéridone produit une élévation de la prolactinémie, effet similaire à celui observé avec la rispéridone.

Les expériences réalisées sur culture tissulaire indiquent qu'environ un tiers des cancers du sein sont dépendants de la prolactine *in vitro*, un facteur qui pourrait se révéler important lorsque l'on envisage de prescrire un de ces agents à une personne chez qui un cancer du sein a été antérieurement dépisté. Bien que certains troubles, telles la galactorrhée, l'aménorrhée, la gynécomastie et l'impuissance, aient été signalés avec des composés élevant le taux de prolactine, la portée clinique de taux sériques élevés de prolactine demeure inconnue chez la plupart des patients. Une hyperprolactinémie prolongée, accompagnée d'un hypogonadisme, peut entraîner une baisse de la densité minérale osseuse, aussi bien chez les hommes que chez les femmes.

Comme on le trouve fréquemment avec les antagonistes des récepteurs dopaminergiques D₂, l'administration prolongée de rispéridone dans le cadre d'études de carcinogénicité chez le rongeur s'est traduite par une fréquence plus élevée d'hyperplasie ou de tumeurs atteignant l'hypophyse, les glandes mammaires et les cellules endocrines du pancréas (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogénèse et mutagenèse**). Cependant, ni les études cliniques ni les études épidémiologiques menées à ce jour n'ont permis d'établir un lien entre l'administration prolongée d'agents appartenant à cette classe pharmacologique et la tumorigénèse chez l'être humain; les données disponibles sont jugées trop limitées pour être concluantes à ce stade. Le potentiel carcinogène de la palipéridone, un métabolite actif de la rispéridone, a été évalué à partir d'études menées sur la rispéridone chez la souris et le rat.

Dans trois essais de six semaines menés sur INVEGA[®] à doses fixes (3, 6, 9 et 12 mg) et contrôlés par placebo, le pourcentage de sujets ayant présenté des événements indésirables potentiellement liés à la prolactine était similaire dans les groupes ayant reçu le placebo (1 %) et ceux traités par INVEGA[®] (1 à 2 %).

Gastro-intestinal

Risque d'obstruction gastro-intestinale

Étant donné que le comprimé INVEGA[®] est indéformable et que sa forme change très peu dans le tractus gastro-intestinal, il ne faut ni administrer INVEGA[®] aux patients qui présentent des sténoses digestives marquées préexistantes de nature pathologique ou iatrogène (p. ex. troubles de la motilité œsophagienne, maladie inflammatoire de l'intestin grêle, syndrome de l'intestin court causé par des adhérences ou une diminution du temps de transit, antécédents de péritonite, mucoviscidose, pseudo-obstruction intestinale chronique ou diverticule de Meckel), ni l'administrer aux patients présentant une dysphagie ou une difficulté marquée à avaler des comprimés. De rares cas de symptômes d'obstruction associés à l'ingestion de médicaments à libération contrôlée se présentant sous une forme indéformable ont été signalés chez des patients présentant des sténoses connues. En raison de sa présentation à libération contrôlée, INVEGA[®] ne convient qu'aux patients capables d'avalier des comprimés entiers (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

Effet antiémétique

Un effet antiémétique a été observé au cours des études précliniques menées sur la palipéridone. Chez l'être humain, cet effet pourrait masquer les signes et les symptômes causés par un surdosage de certains médicaments ou un état pathologique tel qu'une obstruction intestinale, le syndrome de Reye ou une tumeur cérébrale.

Génito-urinaire

Priapisme

Il a été signalé que les médicaments exerçant un effet alpha-bloquant provoquaient le priapisme. Des cas de priapisme ont été rapportés avec la palipéridone dans le cadre de la pharmacovigilance (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**). Cet effet indésirable, à l'instar de ce qui a été observé avec les autres psychotropes, ne semblait pas être lié à la dose ni être en corrélation avec la durée du traitement.

Hématologique

Leucopénie, neutropénie et agranulocytose en tant qu'effets de classe

Lors des études cliniques et(ou) dans le cadre du programme de pharmacovigilance, des cas de leucopénie/neutropénie associés dans le temps à des agents antipsychotiques, y compris la palipéridone, ont été signalés. Des cas de granulocytopénie et d'agranulocytose ont également été rapportés. Par conséquent, il est recommandé de procéder à une numération formule sanguine (N.F.S.) complète avant d'amorcer un traitement par INVEGA[®] et d'effectuer cette épreuve de manière périodique par la suite.

Parmi les facteurs de risque possibles de leucopénie/neutropénie figurent une faible leucocytémie préexistante et des antécédents de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse. Les patients ayant déjà présenté par le passé une faible leucocytémie d'importance clinique ou une leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse devraient faire l'objet d'une surveillance fréquente au cours des premiers mois de traitement. L'interruption du traitement par INVEGA[®] doit être envisagée dès les premiers signes d'une baisse de la leucocytémie d'importance clinique, en l'absence d'autres facteurs causals.

Les patients qui présentent une neutropénie d'importance clinique doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de fièvre ou d'autres signes ou symptômes d'infection, et ils doivent être traités sans tarder dès l'apparition de tels signes ou symptômes. La prise d'INVEGA[®] doit être interrompue chez les patients qui manifestent une neutropénie grave (taux absolu des polynucléaires neutrophiles $< 1 \times 10^9/L$). De plus, il faut effectuer le suivi de la leucocytémie chez ces patients, jusqu'à leur rétablissement (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**).

Thrombo-embolie veineuse

Des cas de thrombo-embolie veineuse (TEV), y compris des embolies pulmonaires fatales, ont été signalés lors de la prise de médicaments antipsychotiques, dont INVEGA[®], dans le cadre de rapports de cas et d'études observationnelles. Lors de la prescription d'INVEGA[®], il faut identifier tous les facteurs de risque possibles de TEV et mettre en œuvre des mesures préventives.

Hépatique/biliaire/pancréatique

La palipéridone n'est pas métabolisée dans une large mesure au niveau du foie. Dans une étude menée chez des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), la concentration plasmatique de palipéridone libre était similaire à celle observée chez des sujets sains. Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'effet de l'insuffisance hépatique grave est inconnu.

Neurologique

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Le syndrome malin des neuroleptiques est un cortège de symptômes potentiellement fatal qui a été associé à l'administration d'antipsychotiques, y compris la palipéridone.

Le SMN se manifeste par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une altération de l'état

mental (des signes catatoniques, entre autres) et des signes d'instabilité du système nerveux autonome (irrégularité de la tension artérielle, tachycardie, arythmie cardiaque et diaphorèse). Il peut également se traduire par une élévation du taux de créatine phosphokinase, une myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë.

En établissant le diagnostic, il est important de reconnaître les cas où le tableau clinique comprend à la fois une maladie grave (pneumonie, infection générale, etc.) et des signes et symptômes extrapyramidaux non traités ou traités de façon inadéquate. Par ailleurs, la toxicité anticholinergique centrale, les coups de chaleur, la fièvre médicamenteuse et les maladies primitives du système nerveux central sont des points importants à prendre en considération lors du diagnostic différentiel.

La prise en charge du SMN doit comprendre : 1) l'arrêt immédiat de la prise d'antipsychotiques, y compris INVEGA[®], et des autres médicaments non essentiels à un traitement parallèle; 2) l'instauration d'un traitement symptomatique intensif et une surveillance médicale étroite; et 3) le traitement de tout problème médical grave concomitant pour lequel il existe un traitement spécifique. Les stratégies de traitement pharmacologique spécifiques du SMN non compliqué ne font l'objet d'aucun consensus.

Si un patient nécessite un traitement antipsychotique après s'être rétabli d'un SMN, le traitement ne devrait être réinstauré qu'après mûre réflexion. Le patient doit ensuite faire l'objet d'une étroite surveillance, car des cas de récurrence du SMN ont été signalés.

Dyskinésie tardive (DT)

Il arrive qu'un syndrome de dyskinésie tardive, caractérisé par des mouvements dyskinétiques involontaires et parfois irréversibles, apparaisse chez les patients qui prennent des antipsychotiques. Même si la DT semble se manifester surtout chez les patients âgés, et plus particulièrement chez les femmes, il est impossible de prédire quels patients sont à risque de DT au moment d'instaurer le traitement. Certains pensent que l'apparition d'effets indésirables de type parkinsonien est prédictive d'une DT.

Le risque de DT et la probabilité que celle-ci devienne irréversible augmenteraient avec la durée du traitement et la quantité cumulative totale d'antipsychotique administrée au patient. Le syndrome peut néanmoins apparaître, bien que beaucoup plus rarement, après des périodes relativement brèves de traitement à faible dose. On ignore comment traiter les cas établis de DT. L'interruption du traitement antipsychotique peut donner lieu à une rémission partielle ou complète. Toutefois, le traitement antipsychotique lui-même peut inhiber les signes et les symptômes de la DT et ainsi masquer le processus sous-jacent. On ignore les effets de l'inhibition des symptômes sur l'évolution à long terme de la DT.

Compte tenu de ces observations, INVEGA[®] doit être prescrit de façon à réduire au minimum le risque de DT. Comme c'est le cas avec les autres antipsychotiques, INVEGA[®] doit être réservé aux patients qui semblent en tirer un bienfait substantiel. Il convient de rechercher la dose efficace la plus faible et le traitement le plus bref chez ces patients. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée périodiquement.

Si des signes et symptômes de DT se manifestent pendant le traitement par INVEGA® il faut envisager l'arrêt du traitement. Toutefois, certains patients peuvent nécessiter un traitement par INVEGA® malgré la présence du syndrome.

Effet potentiel sur les fonctions cognitives et motrices

Des cas de somnolence, de sédation et de vision trouble ont été signalés chez les sujets traités par INVEGA® (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Les antipsychotiques, y compris INVEGA®, ont la capacité d'altérer le jugement, la pensée ou les fonctions motrices et peuvent avoir des effets sur la vision (p. ex. vision trouble). Il faut conseiller aux patients de ne pas entreprendre certaines activités nécessitant une grande vigilance, comme l'utilisation de machines dangereuses ou la conduite d'un véhicule motorisé tant qu'ils ne sont pas suffisamment certains que le traitement par la palipéridone n'occasionne pas cet effet indésirable chez eux.

Crises convulsives

On sait que les antipsychotiques abaissent le seuil convulsif. Dans les essais cliniques menés avant la commercialisation d'INVEGA® (trois études de six semaines à doses fixes contrôlées par placebo et une étude menée chez des sujets schizophrènes âgés), le nombre de cas de crises convulsives signalés chez les sujets traités par INVEGA® (3, 6, 9 et 12 mg) et chez ceux ayant reçu un placebo était similaire (0,22 % et 0,25 %, respectivement). Comme avec les autres antipsychotiques, il faut être prudent lorsqu'on administre INVEGA® à des patients présentant des antécédents de convulsions ou d'autres maladies susceptibles d'abaisser le seuil convulsif.

Maladie de Parkinson et démence avec corps de Lewy

Les médecins devraient peser les risques et les avantages lorsqu'ils prescrivent des antipsychotiques, y compris INVEGA®, aux patients atteints de la maladie de Parkinson ou de la démence avec corps de Lewy. Ces deux groupes de patients pourraient en effet présenter un risque plus élevé de syndrome malin des neuroleptiques en plus d'une sensibilité accrue aux antipsychotiques. Cette sensibilité accrue peut se manifester par une confusion mentale, une obnubilation et une instabilité posturale entraînant des chutes fréquentes, ainsi que par des symptômes extrapyramidaux.

Ophtalmologique

Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire

On a observé des cas de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire pendant une chirurgie de la cataracte chez des patients traités par des médicaments exerçant un effet antagoniste sur les récepteurs adrénergiques alpha1a, comme INVEGA® (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**).

Cette variante du syndrome de pupille étroite est caractérisée par un iris flasque qui s'enroule en réaction aux courants d'irrigation peropératoires, un myosis peropératoire progressif malgré une dilatation pré-opératoire à l'aide de médicaments mydriatiques standard, et un prolapsus potentiel de l'iris vers les incisions de phacoémulsification. Le syndrome de l'iris hypotonique peropératoire peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'intervention chirurgicale. L'utilisation actuelle ou antérieure de médicaments exerçant un effet antagoniste sur les récepteurs adrénergiques alpha1a doit être signalée à l'ophtalmologiste avant l'intervention chirurgicale. Le bienfait possible de l'arrêt du traitement par un antagoniste du

récepteur alpha1 avant une chirurgie de la cataracte n'a pas encore été établi et doit être évalué par rapport au risque lié à l'arrêt d'un traitement antipsychotique.

Psychiatrique

Suicide

Étant donné que le suicide ou la tentative de suicide est un risque inhérent à la psychose, il est important que le traitement médicamenteux des patients à risque s'accompagne d'une surveillance étroite et d'une prise en charge clinique appropriée.

Rénal

Il faut utiliser des doses moins élevées chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou grave (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). L'élimination de la palipéridone a été étudiée chez des sujets présentant divers degrés de fonction rénale. Le taux d'élimination de la palipéridone a diminué parallèlement à la baisse du taux de clairance de la créatinine. La clairance totale de la palipéridone s'est trouvée réduite chez les sujets dont la fonction rénale était compromise : de 32 % en présence d'une insuffisance rénale légère (Clcr = 50 à < 80 ml/min), de 64 % en présence d'une insuffisance rénale modérée (Clcr = 30 à < 50 ml/min) et de 71 % en présence d'une insuffisance rénale grave (Clcr = 10 à < 30 ml/min), correspondant à des augmentations moyennes d'exposition (ASC_{inf}), respectivement de 1,5 fois, 2,6 fois et 4,8 fois, en comparaison à des sujets sains. La demi-vie d'élimination terminale moyenne de la palipéridone a été respectivement de 24, 40 ou 51 heures en présence d'une insuffisance rénale légère, modérée ou grave, comparativement à 23 heures chez les sujets dont la fonction rénale était normale (Clcr ≥ 80 ml/min). INVEGA® n'a pas été étudié chez des sujets présentant une clairance de la créatinine < 10 ml/min.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Effets tératogènes

L'innocuité d'INVEGA® pendant la grossesse n'a pas été établie chez l'être humain. Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études menées chez l'animal. Une légère élévation du taux de mortalité fœtale a été observée chez les animaux de laboratoire ayant reçu une forte dose de palipéridone. Cette forte dose a eu un effet toxique chez les mères. Aucun effet délétère particulier n'a été observé chez la progéniture à des doses de 20 à 34 fois plus élevées que la dose maximale chez l'être humain.

Effets non tératogènes

Les nouveau-nés ayant été exposés aux antipsychotiques (dont la palipéridone) au cours du troisième trimestre de la grossesse peuvent présenter des symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage d'intensité variable après la 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 ces nouveau-nés. Le degré de gravité de ces complications variait. Dans certains cas, les symptômes se sont résorbés spontanément, alors que dans d'autres, les nouveau-nés ont dû être transportés à l'unité des soins intensifs et ont nécessité une hospitalisation prolongée.

INVEGA® ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés chez la mère

l'emportent clairement sur les risques potentiels pour le fœtus. L'effet d'INVEGA[®] sur le travail et l'accouchement chez l'être humain n'est pas connu.

Femmes qui allaitent : La palipéridone a été excrétée dans le lait au cours d'études sur la palipéridone menées chez l'animal et d'études sur la rispéridone menées chez l'être humain. Il faut conseiller aux patientes qui prennent INVEGA[®] de ne pas allaiter.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'INVEGA[®] chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

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

L'innocuité à long terme, y compris les effets cardiométaboliques et les effets sur la croissance, la maturation et le développement comportemental chez les patients âgés de moins de 18 ans, n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique.

Bien qu'aucun essai clinique parallèle conçu pour comparer les adolescents aux adultes n'ait été effectué, les données de l'étude de six semaines contrôlée par placebo menée auprès d'adultes (n = 1 205) atteints de schizophrénie ont été comparées à celles tirées d'une étude de six semaines contrôlée par placebo menée auprès d'adolescents de 12 à 17 ans atteints de schizophrénie (n = 201). Les résultats indiquent un profil d'événements indésirables qualitativement similaire à celui qui caractérise les adultes et une incidence plus élevée des événements indésirables apparus en cours de traitement associés à la somnolence, des effets indésirables liés aux SEP et de gain de poids chez les adolescents comparativement aux adultes (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Événements indésirables observés chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans)**).

Lactose

Les comprimés INVEGA[®] de 3 mg contiennent du lactose. Cela doit être pris en considération lors de la prescription à des patients ayant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose.

Gériatrie (> 65 ans) : Un nombre restreint de sujets de 65 ans ou plus (n = 76) ont été exposés à INVEGA[®] dans le cadre d'un essai clinique contrôlé par placebo mené auprès de sujets âgés recevant des doses variables (3 à 12 mg/jour). En général, les types et fréquences des effets indésirables signalés chez ces sujets dans cet essai étaient semblables à ceux relevés dans une population de sujets adultes plus jeunes évalués dans le cadre de trois études de six semaines à dose fixe contrôlées par placebo. D'après ces données limitées et conformément à la pratique clinique générale, on ne peut pas écarter la possibilité d'une plus grande sensibilité aux effets

indésirables, y compris aux manifestations cardiaques chez les personnes d'un certain âge.

Vu que la fonction rénale des sujets âgés peut se trouver affaiblie, il se peut que la dose doive être ajustée en fonction de leur évaluation rénale (voir **Rénal** plus haut et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Patients gériatriques atteints de démence

Mortalité globale

Dans une méta-analyse de 13 essais cliniques contrôlés, il a été démontré que les patients âgés atteints de démence traités par d'autres antipsychotiques atypiques étaient exposés à un risque de mortalité plus élevé que ceux recevant un placebo. INVEGA[®] n'est pas indiqué dans le traitement des patients âgés atteints de démence.

Événements indésirables cérébrovasculaires (EICV) chez les patients âgés atteints de démence

Dans des essais contrôlés par placebo menés chez des patients âgés atteints de démence traités par certains antipsychotiques atypiques, dont la rispéridone et l'olanzapine, on a noté une fréquence plus élevée des EICV (accidents vasculaires cérébraux et accidents ischémiques transitoires), y compris le décès, comparativement au placebo. INVEGA[®] n'est pas indiqué dans le traitement des patients âgés atteints de démence.

Dysphagie

La dysmotilité œsophagienne et l'aspiration ont été associées à la prise d'antipsychotiques. La pneumonie par aspiration est une cause commune de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de démence de type Alzheimer en phase avancée. INVEGA[®] et les autres antipsychotiques devraient être utilisés avec prudence chez les patients susceptibles de présenter une pneumonie par aspiration.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament signalés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient 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 tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

Études de courte durée contrôlées par placebo

Cinq études ont été menées auprès de patients adultes atteints de schizophrénie et de troubles psychotiques apparentés. Les renseignements présentés dans cette section sont extraits de deux séries de données regroupées :

1. Trois études à doses fixes de six semaines contrôlées par placebo et menées chez des patients schizophrènes non gériatriques (âge moyen de 38 ans). Les doses étudiées au

cours des trois essais étaient de 3, 6, 9, 12 et 15 mg par jour (voir **Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES**).

2. Deux études de six semaines contrôlées par placebo comprenant une étude à deux doses en groupes parallèles et une étude à doses variables, menées auprès de patients atteints de troubles psychotiques apparentés (diagnostic de trouble schizo-affectif selon la classification du DSM-IV). Dans une des études, 206 patients ont été répartis de manière à recevoir soit 6 mg d'INVEGA[®] (palipéridone) une fois par jour avec la possibilité de diminuer la dose à 3 mg (n = 108), soit 12 mg d'INVEGA[®] une fois par jour avec la possibilité de diminuer la dose à 9 mg (n = 98). Dans l'autre étude, 214 patients ont reçu des doses variables d'INVEGA[®] (de 3 à 12 mg une fois par jour) (voir **Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES**).

Les termes employés pour qualifier les systèmes et appareils de l'organisme et les événements ou effets indésirables sont basés sur la terminologie MedDRA.

Événements indésirables associés à l'arrêt du traitement

Dans les trois études à court terme et à doses fixes menées auprès de patients schizophrènes, aucune différence n'a été observée dans l'ensemble au niveau de la fréquence des abandons dus aux événements indésirables entre les patients recevant INVEGA[®] (5 %) et les patients recevant un placebo (5 %). Les types d'événements indésirables ayant conduit à l'abandon du traitement étaient similaires entre les patients traités par INVEGA[®] et ceux recevant un placebo, à l'exception des affections du système nerveux (2 % et 0 %, respectivement) et des affections gastro-intestinales (1 % et 0 %, respectivement), dont la fréquence était plus élevée chez les patients sous INVEGA[®] que chez ceux sous placebo, ainsi que des affections psychiatriques, dont la fréquence était plus élevée chez les patients recevant le placebo (3 % par rapport à 1 %). La distribution des événements indésirables observés au cours des essais sur les troubles schizo-affectifs a été similaire à celle observée lors des essais sur la schizophrénie.

Effets indésirables souvent observés

Le tableau 1.1 énumère tous les événements indésirables apparus en cours de traitement, quel que soit leur lien de causalité, qui ont été signalés par ≥ 1 % des patients adultes traités par INVEGA[®] dans le cadre de trois études à court terme et à doses fixes sur la schizophrénie, et qui ont été plus fréquents chez les patients traités par INVEGA[®] que chez ceux recevant un placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents (incidence ≥ 5 % et incidence avec la palipéridone au moins deux fois celle obtenue avec le placebo) chez les sujets traités par INVEGA[®] comprennent : tachycardie (7 %; placebo : 3 %) et troubles extrapyramidaux (5 %; placebo : 2 %).

Tableau 1.1 : Événements indésirables apparus en cours de traitement, signalés par ≥ 1 % des sujets adultes atteints de schizophrénie traités par INVEGA® dans 3 essais cliniques à court terme, à doses fixes et contrôlés par placebo^a (Série d'analyse de l'innocuité)

Classe de systèmes-organes Terme extrait du dictionnaire	Placebo (n = 355) (%)	3 mg (n = 127) (%)	INVEGA®		
			6 mg (n = 235) (%)	9 mg (n = 246) (%)	12 mg (n = 242) (%)
Pourcentage total de sujets ayant eu des événements indésirables	66	72	66	70	76
Affections cardiaques					
Bloc auriculoventriculaire 1 ^{er} degré	1	2	0	2	1
Bradycardie	1	0	1	1	2
Bloc de branche du faisceau de His	2	3	1	3	< 1
Palpitations	0	2	1	0	1
Arythmie sinusale	0	2	1	1	< 1
Tachycardie sinusale	4	9	4	4	7
Tachycardie	3	2	7	7	7
Affections oculaires					
Sécheresse oculaire	0	2	0	< 1	< 1
Crise oculogyre	0	0	0	2	0
Vision trouble	1	1	< 1	0	2
Affections gastro-intestinales					
Douleur abdominale	1	0	2	1	1
Douleur abdominale haute	1	1	3	2	2
Diarrhée	2	1	1	1	2
Bouche sèche	1	2	3	1	3
Dyspepsie	4	2	3	2	5
Nausées	5	6	4	4	4
Hypersécrétion salivaire	< 1	0	< 1	1	4
Gêne de l'estomac	< 1	2	1	< 1	1
Douleur dentaire	1	2	2	2	2
Vomissements	5	2	3	4	5
Troubles généraux et anomalies au site d'administration					
Asthénie	1	2	< 1	2	2
Fatigue	1	2	1	2	2
Fièvre	1	1	< 1	2	2
Infections et infestations					
Bronchite	< 1	0	1	< 1	1
Nasopharyngite	3	3	2	2	2
Rhinite	< 1	0	1	0	< 1
Infection des voies respiratoires supérieures	1	1	1	1	1
Infection virale	< 1	0	< 1	1	1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures					
Chute	< 1	0	1	0	0
Investigations					
Alanine aminotransférase augmentée	1	1	2	1	1
Créatine phosphokinase sanguine	1	1	2	0	< 1

Tableau 1.1 : Événements indésirables apparus en cours de traitement, signalés par ≥ 1 % des sujets adultes atteints de schizophrénie traités par INVEGA® dans 3 essais cliniques à court terme, à doses fixes et contrôlés par placebo^a (Série d'analyse de l'innocuité)

Classe de systèmes-organes Terme extrait du dictionnaire	INVEGA®				
	Placebo (n = 355) (%)	3 mg (n = 127) (%)	6 mg (n = 235) (%)	9 mg (n = 246) (%)	12 mg (n = 242) (%)
augmentée					
Insulinémie augmentée	1	2	1	1	< 1
Pression artérielle augmentée	1	2	< 1	< 1	1
Triglycéridémie augmentée	< 1	2	< 1	0	0
Intervalle QT corrigé prolongé à l'ECG	3	3	4	3	5
Onde T anormale à l'ECG	1	2	1	2	1
Onde T inversée à l'ECG	1	0	< 1	1	1
ECG anormal	0	0	0	2	1
Fréquence cardiaque augmentée	1	3	1	< 1	1
Peptide C-insuline augmenté	1	2	1	1	0
Poids diminué	1	2	0	0	0
Poids augmenté	1	1	0	2	2
Troubles du métabolisme et de la nutrition					
Appétit diminué	0	2	< 1	< 1	1
Appétit augmenté	< 1	2	0	1	1
Affections musculosquelettiques et des tissus conjonctifs					
Arthralgie	1	0	2	1	0
Dorsalgie	1	1	1	1	2
Rigidité musculaire	0	1	0	1	< 1
Cervicalgie	< 1	0	0	0	1
Douleur dans un membre	1	0	1	0	2
Douleur dans l'épaule	0	1	1	1	1
Affections du système nerveux					
Akathisie	4	4	3	8	10
Étourdissements	4	6	5	4	5
Dyskinésie	1	0	< 1	< 1	2
Dystonie	1	1	1	4	4
Trouble extrapyramidal	2	5	2	7	7
Céphalées	12	11	12	14	14
Hypertonie	1	2	1	4	3
Parkinsonisme	0	0	< 1	2	1
Sédation	4	1	5	3	6
Somnolence	3	5	3	7	5
Syncope	< 1	1	1	1	< 1
Tremblements	3	3	3	4	3
Affections psychiatriques					
Agression	1	2	< 1	1	1
Anxiété	8	9	7	6	5
Dépression	< 1	0	1	< 1	< 1
Cauchemars	0	0	< 1	1	< 1
Idées suicidaires	1	2	1	< 1	< 1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					

Tableau 1.1 : Événements indésirables apparus en cours de traitement, signalés par ≥ 1 % des sujets adultes atteints de schizophrénie traités par INVEGA[®] dans 3 essais cliniques à court terme, à doses fixes et contrôlés par placebo^a (Série d'analyse de l'innocuité)

Classe de systèmes-organes Terme extrait du dictionnaire	INVEGA [®]				
	Placebo (n = 355) (%)	3 mg (n = 127) (%)	6 mg (n = 235) (%)	9 mg (n = 246) (%)	12 mg (n = 242) (%)
Toux	1	3	2	3	2
Congestion nasale	1	1	1	1	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
Prurit	1	0	1	1	0
Affections vasculaires					
Hypotension	< 1	2	< 1	1	1
Hypotension orthostatique	1	2	1	2	4

^a La tableau inclut les événements signalés chez 1 % ou plus des sujets appartenant à n'importe quel groupe traité par INVEGA[®] et apparaissant plus fréquemment que dans le groupe placebo; les critères de référence (incidence ≥ 1 % et \geq placebo) sont basés sur des pourcentages arrondis.

Les effets indésirables, pour lesquels un lien de causalité est soupçonné entre le médicament et l'événement signalé survenus chez ≥ 2 % des patients traités par INVEGA[®] et ayant une incidence plus élevée chez les patients traités par INVEGA[®] que chez les patients traités par placebo, ont été au cours des essais sur le trouble schizo-affectif : constipation, myalgie, bradykinésie, bave, dysarthrie, impatience psychomotrice, trouble du sommeil et douleur laryngopharyngée.

Effets indésirables liés à la dose

Selon les données combinées de trois études de six semaines à dose fixe, contrôlées par placebo, menées chez des sujets adultes, parmi les effets indésirables survenus avec une incidence supérieure à 2 % chez les sujets traités par INVEGA[®], ceux qui suivent ont présenté une incidence croissante en fonction de la dose : somnolence, hypotension orthostatique, akathisie, dystonie, troubles extrapyramidaux, hypertonie, parkinsonisme et hypersécrétion salivaire. Pour la plupart de ces effets indésirables, l'incidence accrue a été constatée principalement à la dose de 12 mg et, dans certains cas, à la dose de 9 mg. La distribution des effets indésirables observés au cours des essais sur les troubles schizo-affectifs a été similaire à celle observée lors de l'essai sur la schizophrénie. Les patients recevant des doses plus élevées d'INVEGA[®] ont présenté au cours des essais sur les troubles schizo-affectifs, par comparaison aux patients recevant des doses plus faibles, les manifestations suivantes : dysarthrie, myalgie, nasopharyngite, rhinite, toux et douleur laryngopharyngée.

Gériatrie

Un nombre restreint de sujets de 65 ans ou plus (n = 76) ont été exposés à INVEGA[®] dans le cadre d'un essai clinique contrôlé par placebo mené auprès de sujets âgés recevant des doses variables (3 à 12 mg/jour). En général, les types et fréquences des effets indésirables signalés chez ces sujets dans cet essai étaient semblables à ceux relevés dans une population de sujets adultes plus jeunes évalués dans le cadre de trois études de six semaines à dose fixe contrôlées par placebo. D'après ces données limitées et conformément à la pratique clinique générale, on ne peut pas écarter la possibilité d'une plus grande sensibilité aux effets indésirables, y compris aux manifestations cardiaques, chez des personnes d'un certain âge.

Symptômes extrapyramidaux (SEP)

Les données regroupées de trois études sur la schizophrénie, d'une durée de six semaines, à doses fixes, contrôlées contre placebo et menées chez des sujets adultes, ont fourni des renseignements sur les symptômes extrapyramidaux apparus en cours de traitement. Plusieurs méthodes ont été utilisées pour mesurer les SEP : (1) le score global à l'échelle Simpson-Angus, (2) le score global d'évaluation clinique à l'échelle d'akathisie de Barnes, (3) l'emploi de médicaments anticholinergiques pour traiter les SEP apparus en cours de traitement et (4) l'incidence de cas de SEP signalés spontanément. Pour l'échelle Simpson-Angus, les cas de SEP signalés spontanément et l'emploi de médicaments anticholinergiques, on a observé une augmentation liée à la dose pour les doses de 9 mg et de 12 mg. On n'a observé aucune différence entre le placebo et INVEGA® à 3 mg et à 6 mg pour ces mesures de symptômes extrapyramidaux.

Symptômes extrapyramidaux (SEP) apparus en cours de traitement évalués en fonction de l'incidence aux échelles d'évaluation et de l'emploi de médicaments anticholinergiques – études sur la schizophrénie.

Échelle	Pourcentage de patients adultes				
	Placebo (n = 355)	INVEGA® 3 mg 1 fois/jour (n = 127)	INVEGA® 6 mg 1 fois/jour (n = 235)	INVEGA® 9 mg 1 fois/jour (n = 246)	INVEGA® 12 mg 1 fois/jour (n = 242)
Parkinsonisme ^a	9	11	3	15	14
Akathisie ^b	6	6	4	7	9
Emploi de médicaments anticholinergiques ^c	10	10	9	22	22

a : Parkinsonisme : pourcentage de patients ayant un score global à l'échelle Simpson-Angus > 0,3 à la fin de l'étude (Le score global se définit comme la somme totale des items divisée par le nombre d'items)

b : Akathisie : pourcentage de patients ayant un score global de l'akathisie à l'échelle Barnes ≥ 2 à la fin de l'étude

c : Pourcentage de patients ayant reçu des médicaments anticholinergiques pour le traitement des SEP à tout moment durant la phase à double insu

Des résultats similaires ont été observés pour ces paramètres au cours des essais sur le trouble schizo-affectif.

Événements indésirables liés aux symptômes extrapyramidaux (SEP) apparus en cours de traitement (termes MedDRA pour désigner le groupe de SEP) – études sur la schizophrénie.

Groupe SEP	Pourcentage de patients adultes				
	Placebo (n = 355)	INVEGA® 3 mg 1 fois/jour (n = 127)	INVEGA® 6 mg 1 fois/jour (n = 235)	INVEGA® 9 mg 1 fois/jour (n = 246)	INVEGA® 12 mg 1 fois/jour (n = 242)
Pourcentage de l'ensemble des patients ayant des EI liés aux SEP	11,0	12,6	10,2	25,2	26,0

Dyskinésie	3,4	4,7	2,6	7,7	8,7
Dystonie	1,1	0,8	1,3	5,3	4,5
Hyperkinésie	3,9	3,9	3,0	8,1	9,9
Parkinsonisme	2,3	3,1	2,6	7,3	6,2
Tremblements	3,4	3,1	2,6	4,5	3,3

Le groupe dyskinésie comprend : dyskinésie, trouble extrapyramidal, contractions fasciculaires, dyskinésie tardive.

Le groupe dystonie comprend : dystonie, spasmes musculaires, crises oculogyres, trismus.

Le groupe hyperkinésie comprend : akathisie, hyperkinésie.

Le groupe parkinsonisme comprend : bradykinésie, rigidité pallidale, bave, hypertonie, hypokinésie, rigidité musculaire, raideur musculosquelettique, parkinsonisme.

Le groupe tremblements comprend : tremblement.

En ce qui concerne les événements indésirables liés aux SEP, des résultats similaires ont été observés au cours des essais sur le trouble schizo-affectif, à l'exception du parkinsonisme (taux ajusté en fonction du placebo de 5,6 %) et des tremblements (taux ajusté en fonction du placebo de 4,6 %), et ce auprès de l'ensemble de la population de l'essai clinique sur le trouble schizo-affectif.

Modifications de l'ECG

Dans les données regroupées de trois études de six semaines à doses fixes contrôlées par placebo menées chez des sujets adultes, les comparaisons entre les groupes n'ont mis en évidence aucune différence cliniquement significative entre INVEGA[®] et le placebo quant à la fréquence de paramètres électrocardiographiques situés à l'extérieur des limites cliniquement importantes, à l'exception de la fréquence cardiaque. Comparativement au placebo (23 %), un pourcentage plus élevé de patients adultes traités par INVEGA[®] (36 %; 3, 6, 9 et 12 mg) ont affiché une fréquence cardiaque ≥ 100 bpm.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Dans les données regroupées des trois études de six semaines à doses fixes contrôlées par placebo menées chez des sujets adultes et les données regroupées de deux études supplémentaires de six semaines contrôlées par placebo menées chez des sujets adultes, les comparaisons entre les groupes n'ont mis en évidence aucune différence médicalement significative entre INVEGA[®] et le placebo quant à la proportion de sujets présentant des changements d'importance clinique potentielle au niveau des mesures courantes de paramètres biologiques, hématologiques ou d'analyse d'urine. De même, il n'y avait aucune différence entre INVEGA[®] et le placebo dans l'incidence d'abandons de l'étude en raison de changements dans les paramètres hématologiques, biologiques ou d'analyse d'urine, notamment au niveau des mesures des changements moyens par rapport au départ dans la glycémie à jeun, l'insuline, le peptide C, les triglycérides, le HDL, le LDL et le cholestérol total. Toutefois, INVEGA[®] a été associé à des augmentations du taux de prolactine sérique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/Métabolisme**). Dans les trois études à doses fixes contrôlées par placebo sur la schizophrénie, l'augmentation moyenne maximale de la prolactinémie a généralement été observée au 15^e jour de traitement (première mesure depuis le départ) et la prolactinémie en fin d'étude est demeurée supérieure au taux de départ. La fréquence des événements indésirables pouvant être liés à la prolactine était faible et similaire à celle observée dans les groupes ayant reçu un placebo.

Constipation :

On devrait avertir les patients du risque de constipation grave lors du traitement par INVEGA[®]. En cas de survenue d'une constipation ou d'une aggravation de celle-ci, ils doivent en informer leur médecin, car une intervention médicale pourrait s'avérer nécessaire.

Effets indésirables observés au cours d'études cliniques de courte durée, à doses fixes et contrôlées par placebo menées chez des patients adultes

Dans les cas où on soupçonne une relation causale entre le médicament et l'événement déclaré, les effets indésirables suivants ont été signalés chez les patients traités par INVEGA[®] (n = 1 270) dans le cadre des cinq essais cliniques de six semaines, à doses fixes et contrôlés à double insu par placebo qui ont été menés chez des patients atteints de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif. Les termes suivants ont été utilisés pour décrire la fréquence des effets indésirables : *très fréquents* ($\geq 10\%$), *fréquents* ($\geq 1\%$ à $< 10\%$), *peu fréquents* ($\geq 0,1\%$ à $< 1\%$), *rares* ($\geq 0,01\%$ à $< 0,1\%$) et *très rares* ($< 0,01\%$). La plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée.

Affections cardiaques : *fréquentes* : bloc AV du premier degré, bradycardie, tachycardie sinusale, tachycardie, bloc de branche du faisceau de His; *peu fréquentes* : palpitations, arythmie sinusale

Affections oculaires : *peu fréquentes* : crise oculogyre, vision trouble

Affections gastro-intestinales : *fréquentes* : douleur abdominale haute, constipation, bouche sèche, dyspepsie, nausées, hypersécrétion salivaire, gêne de l'estomac, vomissements; *peu fréquente* : gêne abdominale; *rare* : obstruction de l'intestin grêle

Troubles généraux : *fréquents* : asthénie, fatigue; *rare* : œdème

Affections du système immunitaire : *rare* : réaction anaphylactique

Investigations : *fréquente* : gain de poids; *peu fréquente* : électrocardiogramme anormal

Infections et infestations : *fréquentes* : nasopharyngite, infections des voies aériennes supérieures; *peu fréquente* : rhinite

Affections musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : *fréquente* : douleur dorsale; *peu fréquentes* : rigidité musculaire, myalgie; *rare* : contractions fasciculaires

Affections du système nerveux : *très fréquente* : céphalées; *fréquentes* : akathisie, étourdissements, dystonie, trouble extrapyramidal, hypertonie, sédation, somnolence, tremblements; *peu fréquentes* : bradykinésie, étourdissements orthostatiques, bave, dysarthrie, dyskinésie, convulsion grand mal, léthargie, parkinsonisme, syncope; *rare* : démarche parkinsonienne

Affections psychiatriques : *peu fréquentes* : cauchemars, impatience psychomotrice, trouble du sommeil

Affections des organes de reproduction et du sein : *peu fréquentes* : aménorrhée, écoulement mammaire, dysérection, galactorrhée; *rare* : engorgement mammaire, douleur mammaire, gynécomastie, règles irrégulières

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : *fréquente* : toux; *peu fréquente* : douleur laryngopharyngée

Affections vasculaires : *fréquentes* : hypotension orthostatique; *peu fréquente* : hypotension; *rare* : ischémie

Événements indésirables observés au cours d'une étude de longue durée contrôlée par placebo

L'innocuité d'INVEGA® a également été évaluée au cours d'un essai de plus longue durée chez des adultes atteints de schizophrénie (voir **Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES**). En général, le type, la fréquence et la gravité des événements indésirables au cours de la phase ouverte des 14 premières semaines de cette étude ont été comparables à ceux signalés dans les études de six semaines à dose fixe contrôlées par placebo. Les événements indésirables signalés au cours de la phase de plus longue durée à double insu ont été similaires à ceux observés dans la phase ouverte initiale de 14 semaines. Ils ont toutefois été généralement moins fréquents.

Événements indésirables observés chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'INVEGA® chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie**).

Les événements indésirables décrits ci-dessus dans le cas des patients adultes doivent également être pris en considération chez les enfants et les adolescents, y compris ceux figurant dans la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** (p. ex., l'hyperprolactinémie, l'hyperglycémie, etc.).

L'innocuité à long terme, y compris les effets cardiométaboliques et les effets sur la croissance, la maturation et le développement comportemental chez les patients âgés de moins de 18 ans, n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie**).

Bien qu'aucun essai clinique parallèle conçu pour comparer les adolescents et les adultes n'ait été effectué, les données de l'étude de six semaines contrôlée par placebo menée auprès d'adultes (n = 1 205) atteints de schizophrénie ont été comparées à celles tirées d'une étude de six semaines contrôlée par placebo menée auprès d'adolescents de 12 à 17 ans atteints de schizophrénie (n = 201).

Les résultats de l'essai mené auprès des adolescents indiquent un profil d'événements indésirables qualitativement similaire à celui qui caractérise les adultes et une incidence plus élevée des événements indésirables apparus en cours de traitement associés à la somnolence, des effets indésirables liés aux SEP et de gain de poids chez les adolescents comparativement aux adultes.

Somnolence : Comme on l'a également constaté chez les adultes, la somnolence était un événement associé à la dose pendant le traitement par INVEGA[®] administré aux adolescents. L'incidence des événements indésirables associés à la somnolence (somnolence, sédation, hypersomnie et léthargie) qui se sont manifestés en cours de traitement dans les groupes combinés a été de 16,7 % chez les adolescents (p/r à 3,9 % dans le groupe sous placebo) comparativement à 9 % chez les adultes (p/r à 7 % dans le groupe sous placebo).

Événements liés aux symptômes extrapyramidaux (SEP) :

Tout comme dans le cas des études menées auprès de patients adultes, les événements indésirables liés aux SEP observés lors des études menées auprès d'adolescents atteints de schizophrénie ont démontré une distribution liée à la dose. On a noté une incidence significativement plus élevée de dystonie, d'hyperkinésie, de tremblements, de dyskinésie et de parkinsonisme chez les patients adolescents comparativement aux résultats des études menées chez les adultes.

Gain de poids :

Lors d'une étude à double insu, contrôlée par placebo, d'une durée de six semaines menée auprès d'adolescents atteints de schizophrénie (âgés de 12 à 17 ans), un pourcentage plus élevé de patients traités par INVEGA[®] à un intervalle posologique de 1,5 à 12 mg par jour (10 %) ont présenté un gain de poids corporel d'au moins 7 % par rapport au début de l'étude comparativement à ceux ayant reçu le placebo (2 %).

Lors d'une étude ouverte à long terme menée auprès d'adolescents (âgés de 12 à 17 ans) atteints de schizophrénie (n = 282, la durée médiane du traitement par INVEGA[®] était de 182 jours, 53 % des patients ayant reçu le traitement pendant au moins 182 jours), 33 % des patients traités par INVEGA[®] ont présenté un gain de poids corporel d'au moins 7 % par rapport au début de l'étude. Le gain de poids observé lors de l'étude de plus longue durée a également été comparé au gain de poids associé à la croissance normale chez des sujets du même âge et du même sexe. Une augmentation d'au moins 0,5 de l'écart-type de l'IMC par rapport au début de l'étude a servi de paramètre pertinent du point de vue clinique pour mesurer les écarts pondéraux comparativement aux données normatives. Parmi les patients ayant participé à l'étude, 17,4 % ont répondu à ces critères.

On dispose de données limitées concernant une étude contrôlée par placebo menée chez les adolescents, et la majorité des patients avaient reçu un traitement par d'autres antipsychotiques avant de participer à cette étude. Par conséquent, ces données ne peuvent être considérées comme étant entièrement prédictives des effets de la palipéridone à libération prolongée sur les paramètres métaboliques lors de son utilisation chez les adolescents atteints de schizophrénie. Les études publiées ont révélé que les effets indésirables de médicaments antipsychotiques atypiques sur le poids, le glucose, le métabolisme des lipides peuvent être plus élevés chez les

enfants et les adolescents n'ayant jamais pris d'antipsychotiques que ceux ayant déjà été traités par des antipsychotiques.

Autres effets indésirables signalés avec la palipéridone et la rispéridone au cours d'essais cliniques

La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone. Par conséquent, les profils d'effets indésirables associés aux préparations orales et injectables de la palipéridone sont similaires et s'appliquent également à la rispéridone. En plus des effets indésirables susmentionnés, les effets indésirables indiqués ci-après ont été observés avec l'utilisation de la palipéridone et/ou de la rispéridone et sont susceptibles de se produire avec la préparation orale et la préparation injectable de la palipéridone.

En compilant les données de l'ensemble des essais cliniques, les effets indésirables énumérés ci-après ont été signalés avec la palipéridone et/ou la rispéridone par ≥ 2 % des patients traités par la palipéridone :

Affections psychiatriques : insomnie (y compris insomnie initiale et intermédiaire)

Affections du système nerveux : akathisie (y compris hyperkinésie, syndrome des jambes sans repos, impatience psychomotrice), dystonie (y compris blépharospasme, spasmes cervicaux, emprostotonos, spasmes faciaux, hypertonie, laryngospasmes, contraction involontaire des muscles, myotonie, oculoogyre, opisthotonos, spasmes oropharyngés, pleurothotonos, rire sardonique, tétanie, paralysie de la langue, spasme de la langue, torticolis, trismus), parkinsonisme (akinésie, bradykinésie, signe de la roue dentée, bave, symptômes extrapyramidaux, réflexe glabellaire anormal, rigidité musculaire, tension musculaire, raideur musculosquelettique)

Affections gastro-intestinales : gêne abdominale

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur musculosquelettique

En compilant les données de l'ensemble des essais cliniques, les effets indésirables énumérés ci-après ont été signalés avec la palipéridone et/ou la rispéridone par < 2 % des patients traités par la palipéridone :

Infections et infestations : acarodermatite, cellulite, cystite, otite, grippe, onychomycose, pneumonie, infection des voies respiratoires, sinusite, amygdalite, infection urinaire

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie, augmentation du taux d'éosinophiles, diminution du taux d'hématocrite, neutropénie, diminution de la numération leucocytaire

Affections du système immunitaire : hypersensibilité

Affections endocriniennes : présence de glucose dans l'urine, hyperprolactinémie

Troubles du métabolisme et de la nutrition : polydypsie, anorexie, cholestérolémie augmentée, triglycémie augmentée, appétit diminué, hyperglycémie, perte de poids, hyperinsulinémie.

Affections psychiatriques : agitation, anorgasmie, affectivité diminuée, état confusionnel, libido diminuée

Affections du système nerveux : trouble de l'équilibre, accident cérébrovasculaire, trouble cérébrovasculaire, convulsions (y compris crise de grand mal), coordination anormale, baisse du niveau de conscience, coma diabétique, troubles de l'attention, étourdissements orthostatiques, dyskinésie (y compris athétose, chorée, choréo-athétose, trouble du mouvement, contractions fasciculaires, myoclonie), titubation céphalique, hypoesthésie, perte de conscience, syndrome malin des neuroleptiques, paresthésie, hyperactivité psychomotrice, syncope, dyskinésie tardive, aucune réaction aux stimuli

Affections oculaires : conjonctivite, sécheresse oculaire, larmolement augmenté, photophobie, anomalie des mouvements oculaires, infection oculaire, révéulsion oculaire, glaucome, hyperémie oculaire

Affections de l'oreille et du labyrinthe : otalgie, acouphènes, vertige

Affections cardiaques : bloc auriculoventriculaire, bradycardie, trouble de la conduction, électrocardiogramme anormal, intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme, palpitations, syndrome de tachycardie orthostatique posturale

Affections vasculaires : bouffées vasomotrices, hypertension, ischémie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : toux, dyspnée, épistaxis, hyperventilation, congestion nasale, douleur pharyngolaryngée, pneumonie par aspiration, congestion pulmonaire, râles, congestion des voies respiratoires, respiration sifflante, dysphonie

Affections gastro-intestinales : chéilite, dysphagie, incontinence fécale, fécalome, flatulence, gastroentérite, occlusion intestinale, langue gonflée, mal de dents

Affections hépatobiliaires : augmentation des gamma-glutamyltransférases, augmentation des enzymes hépatiques, élévation des taux de transaminases

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : acné, peau sèche, éruption d'origine médicamenteuse, hyperkératose, eczéma, érythème, prurit, éruption cutanée, dermatite séborrhéique, décoloration de la peau, urticaire

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, douleur au dos, élévation de la créatine phosphokinase, raideur articulaire, enflure des articulations, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, cervicalgie, posture anormale, rhabdomyolyse

Affections du rein et des voies urinaires : dysurie, pollakiurie, incontinence urinaire

Affections des organes de reproduction et du sein : écoulement mammaire, gêne au niveau des seins, augmentation du volume des seins, engorgement mammaire, gonflement des seins, trouble de l'éjaculation, dysfonction érectile, gynécomastie, retard des menstruations, trouble menstruel (y compris règles irrégulières, oligoménorrhée), dysfonction sexuelle, pertes vaginales

Troubles généraux : augmentation de la température corporelle, diminution de la température corporelle, gêne thoracique, frissons, syndrome de sevrage médicamenteux, œdème du visage, anomalie de la marche, œdème (y compris œdème généralisé, œdème périphérique, œdème qui prend le godet), induration, malaise, pyrexie, soif

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : chute

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les événements indésirables qui ont été identifiés comme effets indésirables médicamenteux pour la première fois après la commercialisation d'INVEGA[®] sont présentés dans le tableau 1.2. La fréquence de ces événements est indiquée selon le système suivant :

Très fréquents	$\geq 1/10$
Fréquents	$\geq 1/100$ à $< 1/10$
Peu fréquents	$\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$
Rares	$\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$
Très rares	$< 1/10\ 000$, y compris des rapports isolés

Tableau 1.2 : Événements indésirables médicamenteux identifiés après la commercialisation d'INVEGA® par catégorie de fréquence estimée d'après des taux de rapports spontanés

Affections hématologiques et du système lymphatique	
<i>Très rares</i>	Thrombocytopénie
Affections endocriniennes	
<i>Inconnu</i>	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
<i>Très rares</i>	Diabète sucré, acidocétose diabétique, hypoglycémie
<i>Inconnu</i>	Intoxication hydrique
Troubles psychiatriques	
<i>Très rares</i>	Manie
Affections du système nerveux	
<i>Très rares</i>	Dysgueusie
Affections oculaires	
<i>Inconnu</i>	Syndrome de l'iris hypotonique
Affections cardiaques	
<i>Très rares</i>	Fibrillation auriculaire
Affections vasculaires	
<i>Très rares</i>	Thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
<i>Très rares</i>	Syndrome de l'apnée du sommeil
Affections gastro-intestinales	
<i>Très rares</i>	Pancréatite, iléus
Affections hépatobiliaires	
<i>Inconnu</i>	Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
<i>Rares</i>	Angio-œdème
<i>Très rares</i>	Alopécie
Affections du rein et des voies urinaires	
<i>Très rares</i>	Rétention urinaire
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	
<i>Très rares</i>	Syndrome de sevrage médicamenteux chez les nouveau-nés
Affections des organes de reproduction et du sein	
<i>Très rares</i>	Priapisme
Troubles généraux	
<i>Très rares</i>	Hypothermie

Lors des études cliniques et(ou) dans le cadre du programme de pharmacovigilance, des cas de leucopénie/neutropénie associés dans le temps à des agents antipsychotiques, y compris la palipéridone, ont été signalés. Des cas de granulocytopénie et d'agranulocytose ont également été rapportés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologique**).

Renseignements sur l'innocuité signalés au sujet de la rispéridone

La palipéridone est le principal métabolite actif de la rispéridone. Le profil de libération et les caractéristiques pharmacocinétiques d'INVEGA® diffèrent considérablement de ceux des formulations orales de rispéridone à libération immédiate (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**); toutefois, le profil de liaison aux récepteurs de la palipéridone est très semblable à celui de la molécule mère. Les renseignements sur l'innocuité

de la rispéridone tirés des études cliniques et de la pharmacovigilance qui pourraient s'étendre à INVEGA[®] se trouvent dans les renseignements thérapeutiques de la rispéridone.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

La prudence est recommandée lorsque l'on prescrit INVEGA[®] (palipéridone) avec des médicaments connus pour entraîner un allongement de l'intervalle QT.

Effets potentiels d'INVEGA[®] sur d'autres médicaments

La palipéridone ne devrait pas entraîner d'interactions pharmacocinétiques cliniquement significatives avec les médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450. Des études *in vitro* réalisées sur des microsomes hépatiques humains ont démontré que la palipéridone n'inhibait pas de manière substantielle les médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450, notamment les isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 et CYP3A5. Par conséquent, la palipéridone ne devrait pas inhiber la clairance des médicaments qui empruntent ces voies métaboliques d'une manière cliniquement significative. La palipéridone ne devrait pas non plus présenter des propriétés d'induction enzymatique.

Une analyse pharmacocinétique de populations réalisée dans le but d'évaluer l'influence d'un modèle du phénotype CYP2D6 sur l'exposition a révélé qu'aucun ajustement de la dose de palipéridone n'était nécessaire.

À des concentrations élevées, la palipéridone est un faible inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp). Aucune donnée *in vivo* n'est disponible et on ne connaît pas la portée clinique en ce qui a trait au transport des autres médicaments médié par la glycoprotéine P.

Compte tenu des effets primaires de la palipéridone sur le SNC (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**), on doit faire preuve de prudence lorsqu'on utilise INVEGA[®] en association avec d'autres médicaments qui agissent sur le SNC et avec l'alcool. Il se peut que la palipéridone exerce un effet antagoniste sur l'action de la lévodopa et d'autres agonistes de la dopamine.

Compte tenu du risque d'hypotension orthostatique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**), il se peut qu'un effet additif soit observé lors de l'administration d'INVEGA[®] avec d'autres agents thérapeutiques qui présentent ce risque.

Une interaction pharmacocinétique entre INVEGA[®] et le lithium est peu probable.

L'administration concomitante de 12 mg d'INVEGA[®] une fois par jour avec des comprimés de divalproate de sodium à libération prolongée (500 à 2 000 mg une fois par jour) n'a pas modifié la pharmacocinétique du valproate à l'état d'équilibre.

Effets potentiels d'autres médicaments sur INVEGA[®]

La palipéridone n'est pas un substrat du CYP1A2, du CYP2A6, du CYP2C9, du CYP2C19 ou du

CYP3A5. Son interaction avec les inhibiteurs ou les inducteurs de ces isoenzymes est donc peu probable.

Bien que les études *in vitro* indiquent que le CYP2D6 et le CYP3A4 pourraient jouer un rôle minime dans le métabolisme de la palipéridone, aucune donnée *in vitro* ou *in vivo* ne donne à penser que ces isoenzymes jouent un rôle important dans son métabolisme (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Dans une étude évaluant les interactions chez des sujets sains auxquels INVEGA[®] a été administré en concomitance avec de la paroxétine, un puissant inhibiteur du CYP2D6, aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la pharmacocinétique de la palipéridone.

Carbamazépine et autres inducteurs enzymatiques puissants du CYP3A4 :

La co-administration d'INVEGA[®] une fois par jour avec 200 mg de carbamazépine deux fois par jour a entraîné une diminution d'environ 37 % de la C_{max} et de l'ASC moyennes de la palipéridone à l'état d'équilibre. Comme on le voit souvent avec les inducteurs enzymatiques du CYP3A4, la carbamazépine est également un inducteur de la glycoprotéine P (P-gp). Bien que des études *in vitro* aient montré que la palipéridone est à la fois un substrat de la glycoprotéine P et du CYP3A4, les effets relatifs de la P-gp et du CYP3A4 sur les changements des paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été élucidés.

Quand on instaure un traitement par la carbamazépine, on devrait réévaluer la dose d'INVEGA[®] et l'augmenter en cas de besoin. Inversement, lorsqu'on arrête le traitement par la carbamazépine, on devrait réévaluer la dose d'INVEGA[®] et la réduire si nécessaire. Jusqu'à ce que des données plus complètes soient disponibles, on devrait étendre ces recommandations aux autres inducteurs puissants du CP3A4 et/ou aux régulateurs positifs de la glycoprotéine P.

La palipéridone, sous forme cationique à pH physiologique, est principalement excrétée inchangée par les reins, à moitié par filtration et à moitié par sécrétion active. L'administration concomitante de triméthoprime, un médicament connu pour son inhibition du transport rénal actif de médicaments sous forme cationique, n'a pas influencé la pharmacocinétique de la palipéridone.

L'administration concomitante d'une dose unique de 12 mg d'INVEGA[®] avec des comprimés à libération prolongée de divalproate de sodium (deux comprimés de 500 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation d'environ 50 % de la C_{max} et de l'ASC de la palipéridone. S'il y a administration concomitante de valproate et d'INVEGA[®], une diminution de la dose d'INVEGA[®] peut être envisagée après instauration du traitement et évaluation clinique.

Une interaction pharmacocinétique entre le lithium et INVEGA[®] est peu probable.

Utilisation concomitante d'INVEGA[®] et de rispéridone

Il n'y a pas de données d'innocuité recueillies systématiquement dans le but d'étudier spécifiquement l'administration concomitante d'INVEGA[®] et de rispéridone, de palmitate de palipéridone ou d'autres antipsychotiques. Étant donné que la palipéridone est le principal métabolite actif de la rispéridone, la prudence s'impose lors de l'emploi concomitant d'INVEGA[®] et de rispéridone ou de palmitate de palipéridone.

Interactions médicament-aliment

Après l'administration d'un comprimé unique de palipéridone à libération prolongée (12 mg) à des sujets ambulatoires sains avec un repas standard riche en matières grasses et en calories, les valeurs moyennes de C_{max} et d'ASC de la palipéridone ont augmenté respectivement de 60 % et de 54 %, comparativement à l'administration du même comprimé à jeun. Même si la présence ou l'absence de nourriture au moment de la prise d'INVEGA[®] peut augmenter ou diminuer l'exposition à la palipéridone, ces changements ne sont pas jugés cliniquement pertinents. Les essais cliniques ayant établi l'innocuité et l'efficacité d'INVEGA[®] ont été réalisés sans tenir compte de l'heure des repas.

Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas établi d'interaction entre le médicament et des plantes médicinales.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

On n'a pas établi d'interaction avec des essais de laboratoire.

Effets du médicament sur le style de vie

Tabagisme

Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé selon que le sujet fume ou non. D'après les études *in vitro* utilisant des enzymes hépatiques humains, la palipéridone n'est pas un substrat du CYP1A2. Par conséquent, le tabagisme ne devrait avoir aucun effet sur la pharmacocinétique de la palipéridone. Les évaluations pharmacocinétiques de populations cadrent avec les résultats *in vitro* puisqu'elles n'ont mis en évidence aucune différence entre les fumeurs et les non-fumeurs.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Il n'y a pas de données d'innocuité recueillies systématiquement dans le but d'étudier spécifiquement l'administration concomitante d'INVEGA[®] (palipéridone) et de rispéridone, de palmitate de palipéridone ou d'autres antipsychotiques. Étant donné que la palipéridone est le principal métabolite actif de la rispéridone, la prudence s'impose lors de l'emploi concomitant d'INVEGA[®] et de rispéridone ou de palmitate de palipéridone.
- INVEGA[®] doit être administré par voie orale une fois par jour, de préférence le matin sans tenir compte des repas. Les essais cliniques ayant établi l'innocuité et l'efficacité d'INVEGA[®] ont été réalisés sans tenir compte de la présence ou de l'absence de nourriture. Les comprimés INVEGA[®] doivent être avalés en entier avec un liquide. Il ne faut pas les croquer, les diviser ni les broyer. Le médicament est contenu dans une enveloppe non absorbable conçue pour le libérer à une vitesse contrôlée. L'enveloppe du comprimé et certains composants insolubles du noyau sont éliminés de l'organisme; les patients ne doivent pas s'inquiéter s'ils remarquent de temps en temps quelque chose qui ressemble à un comprimé dans leurs selles.

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes

La dose initiale et cible recommandée d'INVEGA[®] est de 6 mg une fois par jour. Aucune période initiale d'ajustement posologique n'est nécessaire. Toutefois, dans certains cas, une dose plus faible de 3 mg/jour pourrait suffire.

Dans les essais cliniques, un intervalle posologique de 3 à 12 mg/jour a été étudié. L'efficacité a été observée avec toutes les doses, mais il y avait une augmentation des effets indésirables en fonction de la dose (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et *Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES*).

Tout ajustement posologique doit être précédé d'une réévaluation de l'état clinique du patient et doit généralement se faire à intervalles de plus de 5 jours. Si un ajustement posologique est indiqué, il est recommandé d'augmenter ou de réduire la dose par petits paliers de 3 mg/jour, jusqu'à un maximum de 12 mg/jour.

Insuffisants hépatiques

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. INVEGA[®] n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

Insuffisants rénaux

La dose initiale maximale recommandée est de 3 mg une fois par jour pour les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine = 50 à < 80 ml/min). La dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 6 mg une fois par jour selon la réponse clinique et la tolérance.

Pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave (clairance de la créatinine = 10 à < 50 ml/min) la dose initiale recommandée d'INVEGA[®] est de 1,5 mg une fois par jour. Cette dose peut être augmentée par la suite jusqu'à 3 mg une fois par jour après réévaluation clinique.

Comme INVEGA[®] n'a pas fait l'objet d'études chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min, il n'est pas recommandé de l'utiliser chez ces patients.

Gériatrie

Les recommandations posologiques pour les patients âgés dont la fonction rénale est normale (≥ 80 ml/min) sont les mêmes que pour les adultes dont la fonction rénale est normale. Toutefois, puisque la fonction rénale des patients âgés peut se trouver affaiblie, il se peut que des ajustements posologiques soient nécessaires selon l'état de leur fonction rénale (voir Insuffisants rénaux plus haut).

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité d'INVEGA[®] chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

Autres populations particulières

Aucune modification de la posologie d'INVEGA[®] n'est recommandée en fonction du sexe, de la race ou du tabagisme.

SURDOSAGE

Symptômes

En général, les signes et symptômes auxquels on peut s'attendre correspondent à une manifestation excessive des effets pharmacologiques connus de la palipéridone, c'est-à-dire la somnolence et la sédation, la tachycardie et l'hypotension, l'allongement de l'intervalle QT et les symptômes extrapyramidaux. Des torsades de pointes et une fibrillation ventriculaire ont été signalées chez un patient ayant reçu une surdose. En cas de surdosage aigu, il faut envisager la possibilité d'effets dus à une polypharmacie.

Traitement

Il faut prendre en considération le fait qu'INVEGA[®] (palipéridone) est un produit à libération prolongée lorsqu'on évalue le traitement à administrer et la période de rétablissement. Il n'existe aucun antidote spécifique de la palipéridone. Il faut prendre des mesures générales de soutien. Il faut établir et maintenir le dégagement des voies respiratoires et assurer une oxygénation et une ventilation appropriées. Une surveillance cardiovasculaire doit être entreprise immédiatement, avec électrocardiographie continue pour déceler les arythmies possibles. L'hypotension et le collapsus cardiovasculaire doivent être traités par des mesures appropriées, telles que l'administration intraveineuse de solutés ou d'agents sympathomimétiques. Le lavage d'estomac (après intubation endotrachéale si le patient est inconscient) et l'administration de charbon activé associé à un laxatif sont à envisager. En présence de symptômes extrapyramidaux graves, il convient d'administrer des agents anticholinergiques. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite jusqu'à son rétablissement.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La palipéridone est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D₂ à action centrale, dont l'activité antagoniste s'exerce principalement sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A}. La palipéridone exerce également un effet antagoniste sur les récepteurs adrénergiques α_1 et α_2 et sur les récepteurs histaminergiques H₁. La palipéridone ne présente aucune affinité pour les récepteurs cholinergiques muscariniques ni pour les récepteurs adrénergiques β_1 ou β_2 . L'activité pharmacologique des énantiomères (+) et (-) de la palipéridone est quantitativement et qualitativement similaire.

Comme le mécanisme d'action des autres médicaments efficaces dans le traitement de la schizophrénie, celui de la palipéridone est inconnu. Il a néanmoins été avancé que l'activité thérapeutique du médicament dans la schizophrénie était médiée par l'effet antagoniste

s'exerçant à la fois sur les récepteurs dopaminergiques de type 2 (D₂) et sur les récepteurs sérotoninergiques de type 2 (5HT_{2A}). L'inhibition de récepteurs autres que les récepteurs D₂ et 5HT_{2A} pourrait expliquer certains autres effets de la palipéridone.

Pharmacodynamie

Caractéristiques de la préparation

Le contrôle de la vitesse de libération de la palipéridone grâce à la technologie de la libération prolongée se traduit par un profil pharmacocinétique caractérisé par une absorption plus lente que celle d'une préparation à libération immédiate, et ainsi un profil de concentration plasmatique ascendant sur les 24 heures du premier jour de traitement. Dans des études menées sur la palipéridone et la rispéridone, la préparation de palipéridone au profil ascendant s'est révélée avoir un effet différentiel sur l'hypotension orthostatique par rapport à une préparation au profil « plat » (libération immédiate). Dans une des études (n = 27), la palipéridone administrée de façon à obtenir un profil ascendant (dose totale de 4 mg) s'est traduite par une fréquence plus faible d'hypotension orthostatique (32 %) comparativement à une dose moins élevée de rispéridone à libération immédiate (2 mg) (46 %). Le profil de libération prolongée a été associé à une fréquence plus faible d'hypotension orthostatique et permet d'instaurer le traitement à une dose efficace sans ajustement posologique, comme le requièrent habituellement les antipsychotiques pour tenir compte du problème initial d'intolérance orthostatique.

Pharmacocinétique

Après l'administration d'une seule dose, la concentration plasmatique de palipéridone augmente progressivement pour atteindre la concentration plasmatique maximale (C_{max}) environ 24 heures après la prise de la dose. Les paramètres pharmacocinétiques de la palipéridone suivant l'administration d'INVEGA[®] (palipéridone) sont proportionnels à la dose dans l'intervalle posologique disponible. La demi-vie d'élimination terminale de la palipéridone, indépendamment de la préparation, est d'environ 23 heures.

Chez la plupart des sujets, les concentrations de palipéridone à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 4 ou 5 jours. Les caractéristiques de libération d'INVEGA[®] se traduisent par un minimum de fluctuations entre les pics et les creux, comparativement à celles observées avec la rispéridone à libération immédiate. Dans une étude comparant les caractéristiques pharmacocinétiques à l'état d'équilibre après l'administration unique quotidienne de 12 mg de palipéridone (comprimés à libération prolongée) et après l'administration de 4 mg de rispéridone à libération immédiate à des sujets schizophrènes, l'indice de fluctuation était de 38 % pour la palipéridone à libération prolongée et de 125 % pour la rispéridone à libération immédiate (Figure 1.1).

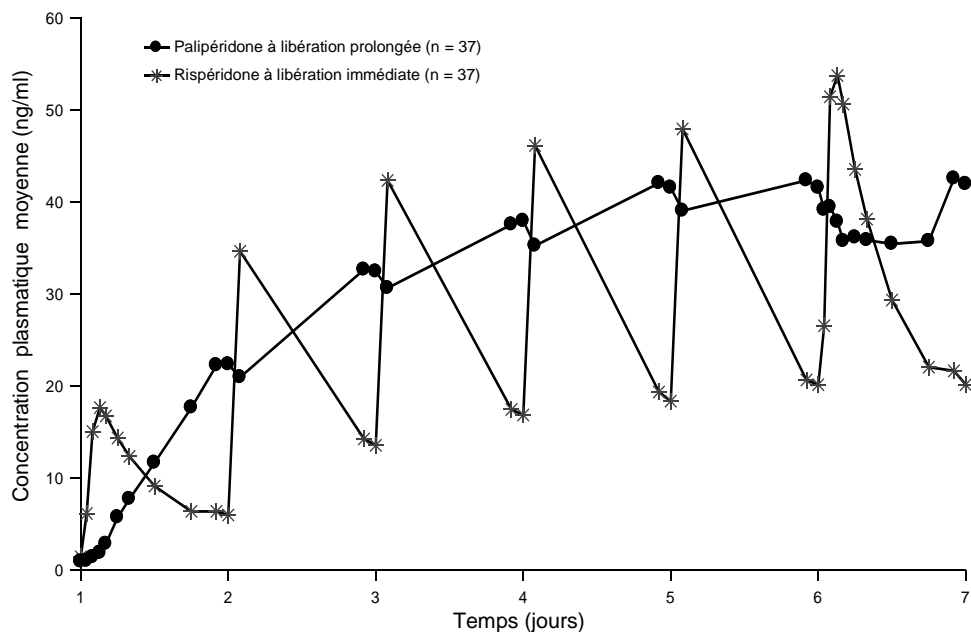


Figure 1.1 Profil des concentrations à l'état d'équilibre après l'administration de 12 mg de palipéridone sous forme de six comprimés à libération prolongée de 2 mg chacun administrés une fois par jour pendant six jours (les concentrations de palipéridone sont représentées) et après l'administration de rispéridone à libération immédiate à raison de 2 mg par jour, le jour 1, et de 4 mg par jour, du jour 2 au jour 6 (les concentrations de palipéridone + rispéridone sont représentées).

Après l'administration d'INVEGA[®], les énantiomères (+) et (-) de la palipéridone s'interconvertissent et le rapport ASC (+)/ASC (-) est d'environ 1,6 à l'état d'équilibre.

Absorption : La biodisponibilité orale absolue de la palipéridone (préparation à libération prolongée) contenue dans INVEGA[®] est de 28 %. On pense que ce taux serait attribuable à la libération d'une fraction plus élevée de la palipéridone dans le côlon, où l'absorption est moindre.

Après l'administration d'un comprimé unique de palipéridone à libération prolongée (12 mg) à des sujets ambulatoires sains avec un repas standard riche en matières grasses et en calories, les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC de la palipéridone ont augmenté respectivement de 60 % et de 54 %, comparativement à l'administration du même comprimé à jeun. Même si la présence ou l'absence de nourriture au moment de la prise d'INVEGA[®] peut augmenter ou diminuer l'exposition à la palipéridone, ces changements ne sont pas jugés cliniquement significatifs. Les essais cliniques ayant établi l'innocuité et l'efficacité d'INVEGA[®] ont été réalisés sans tenir compte du moment des repas (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Distribution : La palipéridone est rapidement distribuée. Son volume apparent de distribution est de 487 litres. Le pourcentage de liaison de la palipéridone aux protéines plasmatiques est de 74 %. Elle se fixe principalement à l' α_1 -glycoprotéine acide et à l'albumine. *In vitro*, de fortes concentrations thérapeutiques de diazépam (3 μ g/ml), de sulfaméthazine (100 μ g/ml), de warfarine (10 μ g/ml) et de carbamazépine (10 μ g/ml) ont entraîné une légère augmentation de la fraction libre de palipéridone (50 ng/ml). Ces changements ne devraient pas être cliniquement significatifs.

Métabolisme et excrétion : Les données suivantes sont basées sur une étude de bilan de masse chez l'être humain lors de l'utilisation d'une solution buvable de palipéridone marquée au carbone¹⁴, une forme posologique qui a une biodisponibilité de près de 100 %. Une semaine après l'administration d'une dose de 1 mg de palipéridone marquée au carbone¹⁴ en solution buvable, 59 % de la dose administrée avait été excrétée sous forme inchangée dans les urines, ce qui indique que la palipéridone n'est pas fortement métabolisée dans le foie. Environ 80 % de l'agent radioactif administré a été récupéré dans les urines et 11 % dans les selles.

Quatre voies métaboliques ont été identifiées *in vivo* : la désalkylation, l'hydroxylation, la déshydrogénation et la dégradation du benzisoxazole, dont chacune représentait un maximum de 6,5 % de la dose administrée. Les études *in vitro* semblaient indiquer que le CYP2D6 et le CYP3A4 pouvaient jouer un rôle dans le métabolisme de la palipéridone; les résultats *in vivo* indiquent toutefois que ce rôle est très limité. Malgré la grande variabilité de la capacité à métaboliser les substrats du CYP2D6 dans la population générale, les analyses pharmacocinétiques de populations n'ont révélé aucune différence décelable entre métaboliseurs lents et rapides des substrats du CYP2D6 quant à l'exposition à la palipéridone et sa clairance apparente après l'administration d'INVEGA[®]. Les études *in vitro* effectuées à l'aide de préparations microsomales de systèmes hétérologues indiquent que les CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A5 ne jouent aucun rôle dans le métabolisme de la palipéridone. Il n'est pas prévu que la palipéridone ait des propriétés d'induction enzymatique.

Populations et états pathologiques particuliers

Gériatrie : Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé en fonction de l'âge uniquement. Toutefois, puisque la fonction rénale des sujets âgés peut se trouver affaiblie, il se peut que la dose doive être ajustée selon l'état de leur fonction rénale (voir **Insuffisance rénale** plus loin). Les données de l'étude pharmacocinétique menée chez des sujets âgés (≥ 65 ans, n = 26) indiquent que la clairance apparente de la palipéridone à l'état d'équilibre après l'administration d'INVEGA[®] était de 20 % inférieure à celle observée chez des sujets adultes de 18 à 45 ans (n = 28). Toutefois, aucun effet de l'âge n'a été mis en évidence dans l'analyse pharmacocinétique de populations réalisée auprès de sujets schizophrènes, après correction pour la baisse de la clairance de la créatinine associée à l'âge.

Sexe : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en fonction du sexe. La clairance apparente de la palipéridone après l'administration d'INVEGA[®] est environ 19 % moindre chez les femmes que chez les hommes. Cette différence s'explique en grande partie par les différences quant à la masse corporelle maigre et à la clairance de la créatinine entre les hommes et les femmes. Une évaluation pharmacocinétique de populations n'a en effet révélé aucune différence cliniquement significative liée au sexe pour ce qui est de la pharmacocinétique de la palipéridone suivant l'administration d'INVEGA[®], après correction pour la masse maigre du corps et la clairance de la créatinine.

Race : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en fonction de la race. L'analyse pharmacocinétique de populations n'a révélé aucune différence liée à la race dans la pharmacocinétique de la palipéridone suivant l'administration d'INVEGA[®]. Aucune différence

n'a été observée lors d'une étude pharmacocinétique portant sur des sujets japonais et des sujets de race blanche.

Insuffisance hépatique : La palipéridone n'est pas métabolisée dans une large mesure au niveau du foie. Dans une étude menée chez des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), la concentration plasmatique de palipéridone libre était similaire à celle observée chez des sujets sains. Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. INVEGA[®] n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

Insuffisance rénale : Il faut utiliser des doses moins élevées chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère et modérée à grave (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). L'élimination de la palipéridone a été étudiée chez des sujets présentant divers degrés de fonction rénale. Le taux d'élimination de la palipéridone a diminué parallèlement à la baisse de la clairance estimée de la créatinine. La clairance totale de la palipéridone s'est trouvée réduite chez les sujets dont la fonction rénale était compromise : de 32 % en présence d'une insuffisance rénale légère (Clcr = 50 à < 80 ml/min), de 64 % en présence d'une insuffisance rénale modérée (Clcr = 30 à < 50 ml/min) et de 71 % en présence d'une insuffisance rénale grave (Clcr = 10 à < 30 ml/min). La demi-vie d'élimination terminale moyenne de la palipéridone a été respectivement de 24, 40 et 51 heures en présence d'une insuffisance rénale légère, modérée ou grave, comparativement à 23 heures chez les sujets dont la fonction rénale était normale (Clcr ≥ 80 ml/min). INVEGA[®] n'a pas été étudié chez des sujets présentant une clairance de la créatinine < 10 ml/min.

Tabagisme : Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé selon que le sujet fume ou non. D'après des études *in vitro* utilisant des enzymes hépatiques humains, la palipéridone n'est pas un substrat du CYP1A2. Par conséquent, le tabagisme ne devrait avoir aucun effet sur la pharmacocinétique de la palipéridone. Conformément à ces résultats *in vitro*, l'évaluation pharmacocinétique de populations n'a révélé aucune différence entre fumeurs et non-fumeurs.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver INVEGA[®] (palipéridone) entre 15 et 30 °C à l'abri de l'humidité.

Garder INVEGA[®] hors de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques et conditionnement

Les comprimés INVEGA[®] (palipéridone) à libération prolongée renferment de la palipéridone comme principe actif et sont disponibles en dosages de 3 mg, 6 mg, 9 mg et 12 mg[‡] :

3 mg : Comprimé blanc, en forme de capsule, portant l'inscription « PAL 3 ». Les orifices peuvent être visibles ou non. Flacons de 30 comprimés.

6 mg : Comprimé beige, en forme de capsule, portant l'inscription « PAL 6 ». Les orifices peuvent être visibles ou non. Flacons de 30 comprimés.

9 mg : Comprimé rose, en forme de capsule, portant l'inscription « PAL 9 ». Les orifices peuvent être visibles ou non. Flacons de 30 comprimés.

12 mg[‡] : Comprimé jaune foncé, en forme de capsule, portant l'inscription « PAL 12 ». Les orifices peuvent être visibles ou non.

[‡] Non offert au Canada

Composition

Les ingrédients inertes suivants sont présents dans tous les comprimés : hydroxytoluène butylé, cire de carnauba, acétate de cellulose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, hydroxyéthylcellulose, hypromellose, oxyde de fer noir, oxydes de polyéthylène, polyéthylèneglycol, propylèneglycol, povidone, chlorure de sodium, acide stéarique et dioxyde de titane.

Les comprimés de 3 mg contiennent également du monohydrate de lactose et de la triacétine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Lactose**).

Composants et fonctionnement du système

Les comprimés INVEGA[®] utilisent la pression osmotique pour libérer la palipéridone à une vitesse contrôlée. Le système, un comprimé en forme de capsule, comprend un noyau en trois couches à activité osmotique, enveloppé dans une sous-couche et une membrane semi-perméable. Les trois couches composant le noyau comprennent deux parties renfermant l'ingrédient actif et les excipients, et une partie renfermant des composants à activité osmotique qui exercent une poussée. La coiffe du comprimé renfermant l'ingrédient médicamenteux comporte deux orifices percés au laser de précision. Chaque dosage est identifié par une tunique externe de couleur unique et une inscription. Dans un milieu aqueux comme le tube digestif, la couche extérieure de couleur, hydrodispersible, se dissout rapidement. L'eau s'imprègne à travers la membrane semi-perméable qui contrôle la vitesse de libération. La membrane contrôle la vitesse à laquelle l'eau pénètre dans le noyau du comprimé, ce qui règle à son tour la libération du médicament. Les polymères hydrophiles dans le noyau s'imbibent d'eau et gonflent, ce qui a pour effet de créer un gel à base de palipéridone qui est expulsé à travers les orifices du comprimé. Le taux de libération du médicament du système est conçu pour augmenter avec le temps sur une période d'environ 16 à 22 heures en raison du gradient de concentration du médicament incorporé dans les deux couches médicamenteuses d'INVEGA[®]. Le taux de libération croissant d'INVEGA[®] permet aux patients de recevoir une dose de palipéridone efficace sur le plan thérapeutique sans qu'il soit nécessaire de passer par l'ajustement posologique. Les composants biologiquement inertes du comprimé restent intacts pendant le transit gastro-intestinal et sont éliminés dans les selles, avec les éléments insolubles du noyau.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

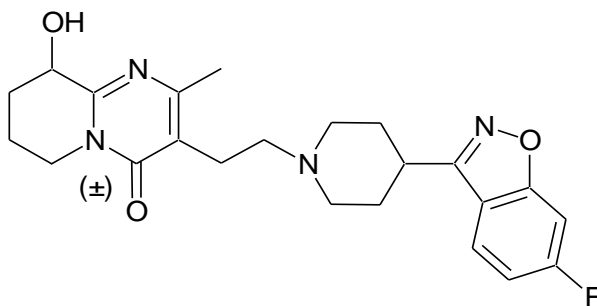
Substance pharmaceutique

Nom propre : palipéridone

Nom chimique : (±)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-pipéridinyl]éthyl]-6,7,8,9-tétrahydro-9-hydroxy-2-méthyl-4H-pyrido[1,2 a]pyrimidin-4-one

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₃H₂₇FN₄O₃, 426,49

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La palipéridone est une poudre de couleur blanche à jaunâtre.

Constante d'ionisation : pKa₁ = 8,2

pKa₂ = 2,6

Coefficient de partage : log P = 2,39

Point de fusion : 172,0 à 190,0 °C

La palipéridone est modérément soluble dans l'HCL à 0,1 N et le dichlorométhane, pratiquement insoluble dans l'eau, le NaOH à 0,1 N et l'hexane, et légèrement soluble dans le N,N-diméthylformamide.

ESSAIS CLINIQUES

Adultes

Essais sur la schizophrénie

L'efficacité d'INVEGA[®] (palipéridone) a été établie dans trois études contrôlées par placebo à double insu d'une durée de six semaines menées auprès de patients non gériatriques (âge moyen 37 ans).

Les doses d'INVEGA[®], qui variaient d'une étude à l'autre, allaient de 3 à 15 mg une fois par jour. Un témoin actif (olanzapine) a été inclus dans les études de six semaines menées chez l'adulte pour confirmer la sensibilité des analyses.

L'efficacité a été évaluée à l'aide de l'échelle PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*), un inventaire validé à items multiples comprenant cinq facteurs d'évaluation (symptômes positifs, symptômes négatifs, pensées désorganisées, hostilité/excitation incontrôlées et anxiété/dépression). Le principal paramètre d'évaluation était la baisse des scores totaux à l'échelle PANSS entre le début et la fin de l'étude.

L'échelle *Clinical Global Impression – Severity* (CGI-S) servait à évaluer un des critères secondaires. L'échelle CGI-S est une appréciation indépendante de la gravité globale de la maladie réalisée par l'investigateur.

Dans le premier essai de six semaines contrôlé par placebo (n = 605) comparant des doses fixes d'INVEGA[®] (3, 9 et 15 mg/jour) à un placebo, les sujets traités par INVEGA[®], quelle que soit la dose, ont obtenu des scores supérieurs à l'échelle PANSS (tous les facteurs d'évaluation) et à l'échelle CGI, comparativement aux scores obtenus avec le placebo.

Dans le deuxième essai de six semaines contrôlé par placebo (n = 628) comparant des doses fixes d'INVEGA[®] (6, 9 et 12 mg/jour) à un placebo, les sujets traités par INVEGA[®], quelle que soit la dose, ont également obtenu des scores supérieurs à l'échelle PANSS (tous les facteurs) et à l'échelle CGI comparativement aux scores obtenus avec le placebo.

Dans le troisième essai de six semaines contrôlé par placebo (n = 432) comparant des doses fixes d'INVEGA[®] (6 et 12 mg/jour) à un placebo, les patients ayant reçu les deux doses d'INVEGA[®] ont obtenu des résultats supérieurs aux échelles PANSS et CGI à ceux des sujets ayant reçu le placebo.

Tableau 2.1 : Score total à l'échelle des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie (PANSS) – variation entre le début et la fin – dernière observation reportée (LOCF) pour chaque ensemble de données regroupées selon l'étude et l'analyse des sujets retenus au départ (ITT)

	INVEGA®				
	Placebo	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
R076477-SCH-303	(n = 126)		(n = 123)	(n = 122)	(n = 129)
n	126		123	122	129
Moyenne au départ	94,1		94,3	93,2	94,6
Changement moyen	-4,1		-17,9	-17,2	-23,3
Valeur p (p/r au placebo) ^{a, b}			< 0,001	< 0,001	< 0,001
R076477-SCH-304	(n = 105)		(n = 111)		(n = 111)
n	105		110		111
Moyenne au départ	93,6		92,3		94,1
Changement moyen	-8,0		-15,7		-17,5
Valeur p (p/r au placebo) ^{a, b}			0,006		< 0,001
R076477-SCH-305	(n = 120)	(n = 123)		(n = 123)	
n	120	123		123	
Moyenne au départ	93,9	91,6		93,9	
Changement moyen	-2,8	-15,0		-16,3	
Valeur p (p/r au placebo) ^{a, b}		< 0,001		< 0,001	

^a D'après le modèle ANCOVA dans lequel le traitement (bras placebo et bras palipéridone à libération prolongée OROS dans le cadre de chaque protocole) et le centre d'analyse sont des facteurs et la valeur au départ est une covariable.

^b Comparaison par paires : valeurs p associées à la procédure de Dunnett.

Dans un essai contrôlé par placebo de plus longue durée, des patients schizophrènes cliniquement stables qui recevaient un traitement d'entretien par INVEGA® pendant huit semaines (doses de 3 à 15 mg/jour) étaient ensuite randomisés en double insu pour continuer à prendre INVEGA® à la dose stable atteinte ou un placebo jusqu'à la survenue d'une récurrence des symptômes de schizophrénie. Les patients traités par INVEGA® ont bénéficié d'un délai significativement plus long avant la rechute par rapport au placebo à partir de la randomisation. Une analyse préliminaire, réalisée lorsque 43 cas de récurrence avaient été signalés et permettant l'arrêt prématuré de l'étude en fonction de critères prédéfinis, a révélé un délai nettement plus long avant la première récurrence chez les patients traités par INVEGA®, comparativement à ceux recevant le placebo (p = 0,0053). D'après l'analyse finale, deux fois plus de patients dans le groupe placebo (51,5 %) ont connu une récurrence que dans le groupe INVEGA® (22,1 %).

Essais sur les autres troubles psychotiques apparentés

Deux essais contrôlés par placebo d'une durée de six semaines ont été menés auprès de patients adultes non gériatriques ayant fait l'objet d'un diagnostic de trouble schizo-affectif selon la classification du DSM IV. Les patients inscrits dans cet essai avaient un score total d'au moins 60 à l'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) et présentaient d'évidents symptômes thymiques confirmés par un score d'au moins 16 à l'échelle YMRS (Young Mania Rating Scale) et/ou à l'échelle HAM-D-21 (Hamilton Rating Scale for Depression).

Dans l'un de ces essais, l'efficacité a été évaluée chez 211 patients recevant des doses variables d'INVEGA® (3 à 12 mg une fois par jour). Dans l'autre étude, l'efficacité a été évaluée chez

203 patients répartis entre deux niveaux posologiques d'INVEGA[®], soit 6 mg avec la possibilité de diminuer à 3 mg (n = 105) une fois par jour, soit 12 mg avec la possibilité de diminuer à 9 mg (n = 98) une fois par jour. Les deux études comprenaient des patients qui recevaient INVEGA[®] soit en monothérapie [sans thymorégulateurs et/ou sans antidépresseurs (55%)], soit comme traitement complémentaire de thymorégulateurs et/ou d'antidépresseurs (45 %). Le valproate et le lithium étaient les thymorégulateurs le plus souvent utilisés. Les antidépresseurs le plus souvent utilisés étaient des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). INVEGA[®] était administré le matin sans tenir compte des repas. Les études ont été menées aux États-Unis, en Europe de l'Est, en Russie et en Asie.

Le principal critère d'efficacité a été évalué en utilisant l'échelle PANSS. Les symptômes thymiques, critères d'efficacité secondaires ont été évalués en utilisant les échelles HAM-D-21 et YMRS.

Les résultats obtenus à l'échelle PANSS, par comparaison au groupe placebo, étaient supérieurs dans le groupe recevant INVEGA[®] dans l'étude à doses variables (doses allant de 3 à 12 mg par jour, dose modale moyenne de 8,6 mg par jour) et dans le groupe recevant la dose plus élevée d'INVEGA[®] (12 mg par jour avec possibilité de diminuer à 9 mg par jour) dans l'étude comprenant deux niveaux posologiques. Les variations moyennes entre le début et la fin de l'étude à doses variables étaient de -20,0 pour le groupe INVEGA[®] et de -10,8 pour le groupe placebo ($p < 0,001$). Dans l'étude à deux niveaux posologiques, ces mêmes variations étaient de -30,6 pour le groupe recevant la dose la plus élevée d'INVEGA[®] et de -21,7 pour le groupe placebo ($p = 0,003$). Des améliorations ont également été observées dans les résultats numériques obtenus aux échelles HAM-D-21 et YMRS. Dans le groupe de l'étude à deux niveaux posologiques qui recevait la dose plus faible (6 mg par jour avec la possibilité de diminuer à 3 mg par jour), le traitement par INVEGA[®] n'a pas engendré de différence statistiquement significative au niveau des résultats obtenus à l'échelle PANSS par comparaison au placebo.

Une analyse des sous-groupes de population n'a pas mis en évidence de différence dans les caractéristiques de la réponse en fonction du sexe, de l'âge ou de la zone géographique. Les données étaient insuffisantes pour permettre une analyse en fonction de la race.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie préclinique

La palipéridone est le principal métabolite actif de la rispéridone et sa pharmacologie ressemble beaucoup à celle de son composé parent. Dans une série standard d'épreuves pharmacologiques *in vivo*, la palipéridone, ses énantiomères et la rispéridone ont montré des effets similaires à des doses très rapprochées. *In vitro*, la palipéridone et la rispéridone ont (1) partagé pratiquement la même affinité de liaison pour les récepteurs 5-HT_{2A}, D₂, α_1 et α_2 , (2) inversé la suppression de la libération de prolactine par les cellules de l'hypophyse antérieure induite par la dopamine et (3) réduit l'agrégation plaquettaire humaine induite par la 5-HT.

La palipéridone affiche une affinité environ 15 fois supérieure pour les récepteurs 5-HT_{2A}

lorsqu'on la compare à la clozapine, et une affinité environ 120 fois supérieure comparativement à l'halopéridol. Son affinité pour les récepteurs D₂ s'est révélée environ 20 fois plus élevée comparativement à la clozapine, et seulement deux à trois fois plus faible par rapport à l'halopéridol. La palipéridone différait de la clozapine et de l'halopéridol par la pente remarquablement douce de sa courbe d'occupation des sites de liaison des récepteurs D₂ en fonction de la dose.

Comme la rispéridone, la palipéridone n'interagit pas avec les récepteurs cholinergiques muscariniques.

Pharmacologie cardiovasculaire

À des concentrations égales ou légèrement supérieures aux concentrations plasmatiques thérapeutiques atteintes chez l'être humain, la palipéridone n'a eu aucun effet majeur sur plusieurs paramètres électrophysiologiques dans des cellules isolées et des tissus cardiaques *in vitro*. La palipéridone et la rispéridone ont eu des effets similaires sur les paramètres cardiomécaniques. Après l'administration de palipéridone à des rats (i.v. et s.c.) et à des chiens (p.o.) éveillés, ainsi qu'à des chiens, des cobayes et des lapins anesthésiés (i.v.), la palipéridone a eu des effets cardiovasculaires aux doses expérimentales plus élevées, notamment une augmentation de la fréquence cardiaque, une baisse de la tension artérielle et des changements dans les intervalles QT et PQ. Toutefois, les résultats de ces études *in vivo* ont indiqué l'absence d'effets cardiaques électrophysiologiques, y compris de changements de l'intervalle QTc, avec la palipéridone à des doses produisant des concentrations plasmatiques légèrement supérieures aux concentrations thérapeutiques chez l'être humain.

Pharmacocinétique préclinique

La palipéridone a été associée à une stéréosélectivité liée à l'espèce en matière de disposition et de la liaison aux protéines plasmatiques. Les énantiomères (-) étaient plus abondants que les énantiomères (+) dans le plasma des animaux de laboratoire, mais pas chez l'être humain. Chez la souris et le rat, la fraction libre des énantiomères (+) de la palipéridone était plus importante, tandis que chez le chien et chez l'être humain, c'est la fraction libre des énantiomères (-) qui était plus importante.

Il a été démontré que la palipéridone se diffusait dans des régions du cerveau où la densité des récepteurs 5-HT_{2A} et D₂ est plus élevée, pour atteindre une exposition supérieure à l'exposition plasmatique. On n'a observé aucune rétention induite de palipéridone dans les tissus, sauf dans les tissus contenant de la mélanine chez des rats pigmentés. La liaison de la palipéridone à la mélanine s'est avérée réversible.

Les principales voies de biotransformation de la palipéridone étaient similaires chez les animaux de laboratoire et l'être humain. Tous les métabolites identifiés dans l'étude du bilan de masse chez l'humain ont été observés chez au moins une des espèces animales de laboratoire. Tous les métabolites identifiés après l'administration de palipéridone aux êtres humains ont également été observés après l'administration de rispéridone.

Interactions médicamenteuses

Aux concentrations cliniquement pertinentes, la palipéridone n'a eu aucun effet inhibiteur ou

seulement un effet inhibiteur marginal sur les principaux isoenzymes du cytochrome P450, notamment le CYP1A2, le CYP2A6, le CYP2C8/9/10, le CYP2D6, le CYP2E1, le CYP3A4 et le CYP3A5. Il a été démontré que la palipéridone était un substrat de la glycoprotéine P. Toutefois, l'influence de toute interaction médicamenteuse avec la glycoprotéine P au niveau de la barrière hémato-encéphalique devrait être modeste.

TOXICOLOGIE

La palipéridone a fait l'objet d'un programme important d'études de toxicité. À doses égales, le profil de toxicité de la palipéridone s'est avéré similaire à celui de la rispéridone dans des études de toxicité prévoyant l'administration de doses répétées à des souris, des rats et des chiens. Le profil de toxicité comprenait principalement des résultats liés à une amplification des effets pharmacodynamiques d'actions médiées par le SNC et par la prolactine.

Dans les études de toxicité prévoyant l'administration de doses répétées, les concentrations sans effet nocif observé (CSENO) n'ont pu être établies parce que des signes d'effet pharmacologique amplifié étaient présents à la dose la plus faible utilisée. Les doses sans effet indésirable observable ont néanmoins été établies. Les marges d'innocuité basées sur l'exposition étaient généralement faibles par rapport à l'exposition générale à la dose maximale recommandée chez l'être humain. Toutefois, les principaux résultats se rapportant à la toxicité étaient soit spécifiques de l'espèce, soit facilement évaluables dans la pratique clinique.

Une étude de toxicité de trois mois à doses répétées a démontré que les comprimés de palipéridone à libération prolongée (15 mg) étaient bien tolérés dans le tube digestif des chiens.

Les études de génotoxicité ont donné des résultats négatifs.

Dans l'étude de fertilité femelle, un léger taux de perte avant implantation a été observé à la dose la plus forte (2,5 mg/kg/jour pendant 21 jours). L'exposition estimative à la concentration sans effet nocif observé sur l'embryon ou le fœtus dans cette étude était similaire à celle atteinte chez l'être humain à la dose maximale recommandée pour l'être humain. Étant donné que l'augmentation du taux de perte avant implantation n'a été observée qu'en présence d'une toxicité maternelle, cet effet n'est pas très pertinent au regard du risque humain.

L'étude sur la toxicité développementale pour l'embryon et le fœtus menée avec la palipéridone chez des lapins a révélé une légère perte avant implantation à la dose la plus forte (5 mg/kg/jour). La dose sans effet indésirable observable sur l'embryon ou le fœtus dans cette étude s'est traduite par une exposition générale 22 à 34 fois supérieure à celle de la dose maximale recommandée chez l'être humain. Ces résultats sont considérés comme peu pertinents au regard du risque humain.

Lors d'une étude de toxicité, d'une durée de 7 semaines, menée sur des rats qui recevaient de la palipéridone par voie orale (0,16; 0,63 ou 2,5 mg/kg/jour), ce qui correspond à 0,12, à 0,5 et à 1,8 fois l'exposition orale maximale chez l'adolescent humain (12 mg/jour, calculée en mg/m²), des signes cliniques au niveau du SNC et une élévation des taux de prolactinémie ont été

observés chez les rats des deux sexes, ainsi qu'une pseudo grossesse chez les femelles à toutes les doses. Cependant, aucun effet n'a été observé au niveau de la croissance, de la maturation sexuelle et de la capacité de reproduction après l'arrêt du traitement. En général, des doses orales pouvant atteindre 2,5 mg/kg/jour n'ont produit aucun effet au niveau du développement neurocomportemental chez les rats des deux sexes, à l'exception d'un dysfonctionnement en ce qui a trait à l'apprentissage et à la mémoire chez les femelles ayant reçu une dose de 2,5 mg/kg/jour. Il n'y avait donc pas de marge de sécurité. Cet effet n'a pas été observé dans le cadre de tests quotidiens répétés après l'arrêt du traitement.

Dans une étude de 40 semaines portant sur de jeunes chiens qui recevaient de la rispéridone (qui est largement métabolisée en palipéridone) par voie orale (0; 0,31; 1,25 ou 5 mg/kg/jour), la maturation sexuelle a été interrompue ou retardée à toutes les doses, mais on a observé des signes de retour à la normale après l'arrêt du traitement chez les chiens des deux sexes à des doses de 0,31 et 1,25 mg/kg/jour et chez les mâles à la dose de 5 mg/kg/jour. Parmi les effets ayant été observés, on compte : une augmentation du taux de prolactinémie chez les chiens des deux sexes, probablement due à l'activité antagoniste de la rispéridone sur les récepteurs de la dopamine; une diminution des taux plasmatiques de testostérone et du compte des spermatozoïdes chez les mâles; des taux indécélables de progestérone plasmatique, une absence du cycle œstral, un faible poids des ovaires, de l'utérus et du col utérin, une absence de développement des glandes mammaires, un nombre important de cellules lutéales dans les ovaires et une hyperplasie des glandes endométriales utérines chez les femelles. Une diminution du gain pondéral a été observée à toutes les doses et avait une corrélation avec la diminution de la croissance des os longs à des doses de 1,25 et 5 mg/kg. Cependant, tous les effets ont été réversibles et la dose de 0,31 mg/kg a été considérée NOAEL. La plupart des effets cliniques au niveau du SNC et l'augmentation de la fréquence cardiaque, peu importe les doses, se sont avérés transitoires et (ou) réversibles.

Le potentiel carcinogène de la palipéridone, un métabolite actif de la rispéridone, a été évalué à partir d'études menées sur la rispéridone chez la souris et le rat. Une augmentation statistiquement significative des adénomes hypophysaires, des adénomes endocriniens du pancréas et des adénocarcinomes mammaires a été observée. Ces résultats sont reconnus pour avoir une faible valeur prédictive chez l'être humain.

RÉFÉRENCES

1. Kramer M, Simpson G, Maciulis V *et al.* Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:6-14.
2. Kane J, Canas F, Kramer M *et al.* Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled trial. *Schizophrenia Res* 2007;90:147-161.
3. Marder S, Kramer M, Ford L *et al.* Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2007; 62(12) Dec 15 – 1363-70.
4. Davidson M *et al.* Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007; 93:117-130.
5. Lindenmayer JP, Grochowski S, Hyman RB. Five factor model of schizophrenia: replication across samples. *Schizophr Res* 1995;14:229-234.
6. Bell MD, Lysaker PH, Beam-Goulet JL *et al.* Five-component model of schizophrenia: assessing the factorial invariance of the Positive and Negative Syndrome Scale. *Psychiatry Res* 1994;52:295-303.
7. Morosini PL, Magliano L, Brambilla L *et al.* Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2000;101:323-329.
8. Tzimos A, Samokhvalov V, Kramer M *et al.* Safety and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in elderly patients with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study with six-month open-label extension. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16: 31-43.
9. Canuso CM, Lindenmayer JP, Kosik-Gonzalez C, Carothers J, Turkoz I, Bossie CA, Schooler N. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of two dose ranges of paliperidone ER in the treatment of subjects with schizoaffective disorder, *Journal of Clinical Psychiatry* 2010; 71 (5):587-589.
10. Canuso CM, Schooler N, Carothers J, Turkoz I, Kosik-Gonzales C, Bossie C *et al.* Paliperidone Extended-Release in Schizoaffective Disorder: A Randomized, Controlled Study Comparing a Flexible Dose With Placebo in Patients Treated With and Without Antidepressants and/or Mood Stabilizers. *Journal of Clinical Psychopharmacology* octobre 2010; 30(5):487-495.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

P^rINVEGA[®]

Comprimés de palipéridone à libération prolongée

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « Monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'INVEGA[®] et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'INVEGA[®]. 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 :

INVEGA[®] appartient à un groupe de médicaments appelés antipsychotiques.

INVEGA[®] est un médicament d'ordonnance utilisé pour traiter les symptômes de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés.

Le médecin a prescrit INVEGA[®], connu également sous le nom de palipéridone, pour atténuer les symptômes qui posent des problèmes à vous ou au patient que vous aidez. Même s'il ne permet pas de guérir la maladie, INVEGA[®] permet d'en maîtriser les symptômes et de réduire le risque de rechute pendant que le traitement se poursuit.

Les personnes atteintes de schizophrénie ou de troubles psychotiques apparentés ne présentent pas toutes les mêmes symptômes. Parmi les symptômes les plus courants de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés, on compte :

- les hallucinations
 - voir, ressentir, entendre ou sentir des choses qui n'existent pas
- les idées fausses
 - croire des choses qui ne sont pas vraies
- la paranoïa
 - se sentir persécuté ou ne pas faire confiance aux autres et se sentir très méfiant
- le fait d'éviter la famille et les amis et de vouloir rester seul

Les troubles psychotiques apparentés peuvent aussi se manifester des façons suivantes :

- la manie
 - activité ou excitation excessives
- des symptômes de dépression
 - se sentir triste, désespéré, impuissant, fatigué, dormir beaucoup ou pas suffisamment.

Les effets de ce médicament :

Les antipsychotiques agissent sur les substances chimiques qui permettent aux cellules nerveuses (les neurotransmetteurs) de communiquer entre elles. Ces substances chimiques sont appelées dopamine et sérotonine. On ne sait pas exactement comment agit INVEGA[®], mais il semble rajuster l'équilibre de la dopamine et de la sérotonine.

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

Ne prenez pas (ou ne donnez pas) INVEGA[®] si vous (ou le patient que vous aidez) avez déjà eu une réaction allergique à la palipéridone ou à la rispéridone (un médicament apparenté) ou à l'un des ingrédients non médicinaux.

Une réaction allergique peut se manifester par des démangeaisons, une éruption cutanée, un gonflement du visage, des lèvres ou de la langue, ou par de l'essoufflement.

En cas d'apparition d'un de ces symptômes, communiquez immédiatement avec le médecin.

INVEGA[®] n'est pas recommandé chez les personnes de moins de 18 ans.

L'ingrédient médicinal est :

la palipéridone.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Les ingrédients non médicinaux suivants sont présents dans tous les comprimés : hydroxytoluène butylé, cire de carnauba, acétate de cellulose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, hydroxyéthylcellulose, hypromellose, oxyde de fer noir, oxydes de polyéthylène, polyéthylèneglycol, propylèneglycol, povidone, chlorure de sodium, acide stéarique et dioxyde de titane.

Les comprimés de 3 mg contiennent également du lactose et de la triacétine.

Les formes posologiques sont :

Comprimés : 3 mg, 6 mg, 9 mg et 12 mg[†].

[†]Non offert au Canada

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Dans des études menées avec divers médicaments de la classe à laquelle appartient INVEGA[®], l'utilisation de ces médicaments a été associée à une mortalité plus élevée chez les patients âgés atteints de démence.

Certaines de ces études comprenaient le traitement par

un médicament apparenté, RISPERDAL[®] (rispéridone). INVEGA[®] n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence.

AVANT de commencer un traitement par INVEGA[®], on doit informer le médecin ou le pharmacien des faits suivants :

- antécédents de réactions allergiques graves à d'autres médicaments, y compris la rispéridone
- antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'attaques cérébrales silencieuses, de cholestérol élevé ou d'hypertension
- diagnostic antérieur d'une maladie appelée syndrome malin des neuroleptiques (température élevée et raideur musculaire) ou de dyskinésie tardive (mouvements anormaux de la langue ou du visage); ces deux états sont causés par les antipsychotiques
- diabète ou à risque de diabète ou antécédents familiaux de diabète
- grossesse ou intention de devenir enceinte
- allaitement ou intention d'allaiter
- antécédents de problèmes cardiaques et/ou de troubles des vaisseaux sanguins
- maladie cardiaque (actuelle ou passée) ou traitement d'une maladie cardiaque qui expose à un risque d'hypotension (tension artérielle basse) ou de sensation d'étourdissement ou d'évanouissement lorsqu'on se met debout après avoir été allongé ou assis
- pertes de connaissance ou crises convulsives (actuelles ou passées)
- taux faible de globules blancs (actuel ou passé); si vous êtes atteints d'une fièvre ou d'une infection lors du traitement par INVEGA[®], vous devez en informer votre médecin immédiatement
- facteurs de risque de formation de caillots de sang, tels que : antécédents familiaux de formation de caillots de sang, âge supérieur à 65 ans, tabagisme, obésité, chirurgie majeure récente (p. ex. arthroplastie totale de la hanche ou du genou), immobilité occasionnée par un vol aérien ou autrement, ou prise de contraceptifs oraux (« la pilule »)
- rétrécissement ou obstruction du tube digestif (œsophage, estomac, petit ou gros intestin)
- affections associées à de la diarrhée
- maladie de Parkinson ou démence à corps de Lewy
- prise actuelle ou prévue d'un ou de plusieurs autres médicaments (sur ordonnance ou en vente libre)
- consommation d'alcool ou de drogues illicites
- intolérance au lactose (les comprimés INVEGA[®] contiennent du lactose)
- prise actuelle de RISPERDAL[®] (rispéridone)
- antécédents de problèmes au niveau des reins
- troubles du foie
- maladie d'Alzheimer

- déshydratation
- exercice vigoureux
- cancer du sein (actuel ou passé)
- tumeurs de l'hypophyse
- intervention chirurgicale oculaire prévue
- sensation de soif et de malaise.

Patients âgés atteints de démence

Les études chez les patients âgés atteints de démence ont montré que la prise d'un médicament apparenté, RISPERDAL[®], seul ou avec du furosémide, est associée à un taux plus élevé de décès (voir l'encadré **Mises en garde et précautions importantes**).

Informez votre médecin si vous prenez du furosémide. Le furosémide est un médicament quelquefois utilisé pour traiter l'hypertension ou certains problèmes cardiaques, ou encore pour traiter un gonflement de certaines parties du corps dû à une accumulation excessive de liquide.

Chez les patients âgés atteints de démence, les médicaments appartenant à la même famille qu'INVEGA[®] ont été associés à certains effets secondaires tels qu'un changement soudain de l'état mental, l'apparition soudaine d'une faiblesse ou d'un engourdissement du visage, des bras ou des jambes (surtout d'un côté), d'une élocution pâteuse ou de troubles visuels. Si un ou plusieurs de ces événements se manifestent, même pendant peu de temps, obtenez des soins médicaux immédiatement.

Effets sur le nouveau-né

Dans certains cas, les nourrissons nés de mères qui ont pris de la palipéridone durant la grossesse ont manifesté des symptômes graves ayant nécessité leur hospitalisation. Ces symptômes peuvent parfois se résorber spontanément. Soyez prêt à recourir immédiatement à une assistance médicale d'urgence si votre nouveau-né présente de la difficulté à respirer, une somnolence excessive, une raideur musculaire, une hypotonie (réduction du tonus musculaire, comme une poupée de chiffon) ou des tremblements, ou éprouve de la difficulté à téter.

Si vous prenez des médicaments pour la tension artérielle

L'utilisation d'INVEGA[®] en même temps que des antihypertenseurs peut entraîner une hypotension artérielle. Si vous avez besoin d'utiliser en même temps INVEGA[®] et des médicaments destinés à réduire la tension, consultez votre médecin.

Autres précautions

Très rarement un état de confusion, une conscience réduite, une fièvre élevée ou une rigidité musculaire

peut survenir. Si cela arrivait, obtenez immédiatement de l'aide d'urgence et informez le médecin que vous prenez INVEGA®.

Pendant un traitement à long terme, INVEGA® pourrait entraîner des contractions brèves involontaires au niveau du visage ou d'autres parties du corps. Si cela arrivait, consultez votre médecin.

Puisque les médicaments de ce type peuvent perturber la capacité du corps à s'adapter à la chaleur, il vaut mieux éviter l'échauffement excessif et la déshydratation (par un exercice vigoureux par exemple, ou par l'exposition à une chaleur extrême) quand vous prenez INVEGA®.

INVEGA® devrait être utilisé avec prudence, et seulement après consultation auprès de votre médecin, si vous avez des problèmes cardiaques, en particulier un rythme cardiaque irrégulier, ou des anomalies de l'activité électrique du cœur, ou si vous utilisez des médicaments qui peuvent modifier l'activité électrique du cœur.

Le traitement par INVEGA® pouvant entraîner de la somnolence ou une vision trouble chez certaines personnes, il faut s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines tant que l'on n'est pas tout à fait certain de la réponse que l'on aura au traitement par INVEGA®.

Durant une intervention oculaire pour une cataracte (opacité du cristallin), la pupille (le cercle noir au milieu de votre œil) peut ne pas se dilater autant qu'elle le devrait. De plus, l'iris (la partie colorée de l'œil) peut devenir flasque durant l'intervention chirurgicale, ce qui peut entraîner des lésions à l'œil. Prenez soin de dire à votre ophtalmologiste que vous prenez ce médicament si vous prévoyez subir une intervention oculaire.

Il est important que le médecin dispose de tous les renseignements indiqués ci-dessus avant de prescrire un traitement et d'en déterminer la dose. Vous devez examiner attentivement cette liste de renseignements et en parler avec le médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez tous vos médecins, dentistes et pharmaciens du traitement par INVEGA®. Avisez-les en cas de prise actuelle ou envisagée d'autres médicaments, y compris les médicaments sur ordonnance, en vente libre ou les produits de santé naturels. Ils vous renseigneront sur les médicaments qu'on peut prendre avec INVEGA®.

Étant donné qu'INVEGA® agit principalement sur le cerveau, il est possible qu'il interfère avec d'autres substances (y compris l'alcool) qui agissent sur le cerveau.

Il est recommandé de NE PAS consommer d'alcool et de prendre uniquement les médicaments prescrits par votre médecin.

Informez votre médecin si vous commencez à prendre – ou arrêtez de prendre – l'un des médicaments suivants :

- Le valproate (médicament utilisé pour le traitement des convulsions, du trouble maniacodépressif et des migraines)
- INVEGA® doit être utilisé avec prudence lors de la prise de traitements qui peuvent modifier l'activité électrique cardiaque, tels que, mais de manière non exhaustive : les traitements pour le paludisme, pour les troubles du rythme cardiaque, pour les allergies, les autres antipsychotiques, les antidépresseurs, les diurétiques et les autres médicaments modifiant les sels de l'organisme (sodium, potassium, magnésium)
- Les phénothiazines et certains médicaments pour le cœur (par ex. antihypertenseurs, antiarythmiques ou bêtabloquants) car ils ont le potentiel d'interagir avec INVEGA® et de faire diminuer la tension artérielle de manière excessive
- Les agonistes de la dopamine (p. ex. la lévodopa, un agent antiparkinsonien), car ils peuvent diminuer l'effet d'INVEGA®.
- La carbamazépine (un anticonvulsivant), car elle peut abaisser le taux d'INVEGA® dans votre sang.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Il ne faut pas croquer, broyer ni diviser les comprimés. Il faut avaler les comprimés INVEGA® entiers avec de l'eau ou un autre liquide.

INVEGA® est à prendre une fois par jour, de préférence le matin, avec ou sans aliments.

Le comprimé INVEGA® ne se dissout pas complètement après que tout le médicament a été libéré et il se pourrait qu'il se retrouve dans les selles. C'est normal.

Il est très important de prendre ou administrer INVEGA® de la manière prescrite par le médecin.

Le médecin a déterminé la dose qui convenait le mieux à vous ou à votre patient en fonction du besoin individuel. La dose peut être augmentée ou réduite en fonction de la réponse.

Il est important de continuer de prendre ou administrer INVEGA[®] même après l'amélioration ou la disparition des symptômes. Il ne faut pas en modifier la dose ni en arrêter la prise sans avoir consulté le médecin.

Il NE FAUT PAS donner INVEGA[®] à d'autres personnes. Le médecin l'a prescrit pour vous ou pour le patient que vous aidez.

Posologie habituelle pour adultes :

La posologie initiale est habituellement de 6 mg une fois par jour.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Un ou plusieurs des signes suivants peuvent être présents en cas de surdose : envie de dormir, somnolence, fatigue, mouvements anormaux du corps, difficulté à rester debout ou à marcher, étourdissements dus à une baisse de tension artérielle, battements anormaux du cœur, battements rapides du cœur, niveau de conscience réduit et tremblements ou raideur musculaire excessifs.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, ne doublez pas la dose suivante pour compenser la dose oubliée.

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez la dose suivante le lendemain.

Si vous oubliez de prendre deux doses ou plus, communiquez avec votre médecin.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme les autres médicaments, INVEGA[®] peut causer des effets secondaires. Ces effets seront très probablement légers et passagers. Toutefois, certains d'entre eux peuvent être graves et doivent être signalés à un médecin. Étant donné que plusieurs des effets secondaires sont liés à la dose, il est important de ne pas dépasser la dose prescrite. Si vous ressentez ces symptômes, veuillez consulter votre médecin.

Le mal de tête, l'envie de dormir et une baisse d'attention sont des effets secondaires très fréquents.

Les effets secondaires fréquents peuvent être les suivants : symptômes classiques du rhume, sinusite, difficulté à s'endormir ou à rester endormi, manie, irritabilité, dépression, anxiété, accélération/ralentissement de la fréquence cardiaque, irrégularité des battements du cœur, manque d'énergie, impatiences, étourdissements, congestion nasale, chute de la tension artérielle en se levant, tension artérielle élevée, maux d'estomac, bouche sèche, démangeaisons, salivation excessive, maux de cœur (vomissements), diarrhée, mouvements incontrôlables du visage, des yeux ou du corps, tremblements, lenteur dans les mouvements, raideur ou spasmes musculaires et augmentation de l'appétit.

Un gain de poids ayant été observé avec INVEGA[®], votre médecin devra vérifier votre poids corporel avant que vous ne commenciez votre traitement par INVEGA[®] et continuer à le surveiller tout au long du traitement.

Les effets secondaires peu fréquents peuvent être les suivants : infection urinaire, symptômes rappelant ceux de la grippe, perte de poids, anémie, augmentation des triglycérides (corps gras) dans le sang, cauchemars, gonflement au niveau des jambes ou d'autres régions du corps, augmentation des taux de transaminases hépatiques dans le sang, éruption cutanée, besoin constant de bouger certaines parties du corps, évanouissement, tête qui tourne, sensation que le cœur s'emballé, variation de la fréquence cardiaque, changements du rythme cardiaque, baisse de la tension artérielle, ralentissement de la circulation sanguine, raideur musculaire, faiblesse musculaire et enflure des articulations.

INVEGA[®] peut augmenter le taux d'une hormone appelée « prolactine » (déterminé à l'aide d'un test sanguin). Les femmes peuvent présenter un écoulement mammaire de liquide ou de lait même en l'absence de grossesse, une gêne au niveau des seins, une absence de règles ou des règles irrégulières, ou d'autres troubles menstruels. Les hommes peuvent présenter un gonflement/ augmentation des seins, une difficulté à obtenir ou à maintenir une érection, ou un autre dysfonctionnement sexuel.

On a également signalé une élévation du sucre dans le sang. Consultez votre médecin si vous éprouvez des symptômes tels qu'une soif excessive ou un besoin excessif d'uriner.

Votre médecin devra procéder à des tests sanguins avant que vous ne commenciez votre traitement par

INVEGA®. Ces tests permettront de vérifier le taux de sucre dans le sang et le nombre de globules blancs qui luttent contre les infections. Votre médecin devra continuer par la suite à surveiller vos résultats sanguins tout au long du traitement.

Si votre taux de prolactine est élevé (déterminé à l'aide d'un test sanguin) et que vous souffrez d'une affection appelée hypogonadisme, vous pourriez présenter un risque accru de fractures osseuses attribuables à l'ostéoporose. Ce phénomène peut survenir aussi bien chez les hommes que chez les femmes.

Dans de rares cas, les effets secondaires suivants peuvent se produire : faible taux de glucose dans le sang, diabète sucré, ou aggravation du diabète, élévation du taux de cholestérol dans le sang, perte de conscience, irrégularité des battements du cœur, raideur articulaire et pertes vaginales.

Une constipation causée par un transit intestinal inadéquat peut se produire, quoique très rarement.

Le glaucome (augmentation de la pression intraoculaire) et les problèmes liés au mouvement des yeux font partie des effets secondaires dont la fréquence de survenue est inconnue.

Durant une chirurgie de la cataracte, un trouble appelé syndrome de l'iris hypotonique peropératoire peut survenir si vous prenez ou avez pris INVEGA®. Dans le cas où vous devez subir une chirurgie de la cataracte, assurez-vous d'informer votre ophtalmologiste si vous prenez ou avez déjà pris INVEGA®.

Puisque la palipéridone est un composé résultant de la dégradation de la rispéridone dans l'organisme humain, tout effet secondaire susceptible de se manifester après la prise de rispéridone peut également se produire avec INVEGA®.

Si vous notez tout effet secondaire non mentionné dans ce dépliant, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Ne soyez pas effrayé par cette liste d'effets secondaires possibles. Il se peut que vous n'en ayez aucun. Si certains de ces effets se présentent, ils sont le plus souvent légers et temporaires. N'hésitez pas, cependant, à porter des effets secondaires à l'attention de votre médecin.

Si vous avez pris INVEGA® au cours du dernier trimestre de votre grossesse et que vous constatez que votre nouveau-né présente des tremblements, une raideur et/ou une faiblesse musculaire, une somnolence, une agitation, des problèmes respiratoires ou de la difficulté à téter, obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme/effet		Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Fréquents	Constipation : apparition ou aggravation		✓	
Peu fréquents	Éruption cutanée seule		✓	
	Réaction allergique : fièvre, démangeaisons, éruption cutanée, urticaires, gonflement du visage, des lèvres ou de la langue, serrement de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, ou essoufflement			✓
	Crises convulsives (perte de conscience accompagnée de tremblements incontrôlables)			✓
Rares	Rhabdomyolyse : urines très foncées (couleur du thé), sensibilité et/ou douleurs musculaires			✓
	Diminution du nombre de globules blancs dans le sang : infection, fatigue, fièvre, douleurs et symptômes ressemblant à ceux de la grippe		✓	
	Dyskinésie tardive : contractions musculaires ou mouvements anormaux du visage ou de la langue		✓	
	Accidents vasculaires cérébraux ou accidents ischémiques transitoires : changement soudain de l'état mental, faiblesse soudaine ou engourdissement au niveau du visage, des bras ou des jambes, particulièrement d'un seul côté, troubles de l'élocution ou problèmes de vision, même de courte durée			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Très rares	État de confusion, niveau de conscience réduit, forte fièvre ou raideur musculaire prononcée			✓
	Changements marqués de la température corporelle (généralement dus à plusieurs facteurs réunis, notamment une chaleur ou un froid extrême)			✓
	Érection du pénis douloureuse et de longue durée (plus de 4 heures)			✓
	Caillots de sang : gonflement, douleur et rougeur au niveau d'un bras ou d'une jambe, qui peuvent être chauds au toucher. Vous pourriez éprouver des douleurs à la poitrine, de la difficulté à respirer ou des palpitations cardiaques soudaines.		✓	
Inconnus	Inflammation pancréatique : douleur abdominale sévère, fièvre, nausées, vomissements			✓
	Jaunisse : jaunissement de la peau et des yeux, urines foncées			✓
	Complications d'un diabète non contrôlé menaçant la vie, telles qu'essoufflement, confusion et perte de conscience			✓
	Se fait facilement des bleus, saigne excessivement		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'INVEGA[®], veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez INVEGA[®] dans son emballage d'origine.

Les comprimés INVEGA[®] doivent être conservés entre 15 et 30 °C à l'abri de l'humidité.

Gardez INVEGA[®] hors de la portée des enfants.

La date de péremption des comprimés INVEGA[®] est

imprimée sur l'emballage. Après cette date, n'utilisez pas le médicament.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste à :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet[®] Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour toute question ou préoccupation, ou pour obtenir la monographie complète du produit, consulter le site : www.janssen.com/canada ou contacter le fabricant, Janssen Inc., au : 1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781.

Ce dépliant a été préparé par :
Janssen Inc.
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : février 2016