

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrINVEGA TRINZA®**

palmitate de palipéridone en suspension injectable à libération prolongée  
palipéridone sous forme de palmitate de palipéridone

Présenté en seringues préremplies contenant :

175 mg/0,875 mL,  
263 mg/1,315 mL,  
350 mg/1,75 mL  
ou 525 mg/2,625 mL

de palipéridone sous forme de palmitate de palipéridone

Injection intramusculaire

(3 mois)

Antipsychotique

Code ATC: N05AX13

Janssen Inc.  
19 Green Belt Drive  
Toronto (Ontario)  
M3C 1L9  
[www.janssen.com/canada](http://www.janssen.com/canada)

Date de révision :  
17 décembre 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 241830

Marques de commerce utilisées sous licence.

© 2020 Janssen Inc.

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Peau

12/2020

### TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.3 Administration.....	8
4.4 Dose non administrée.....	18
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>19</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>20</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>20</b>
7.1 Populations particulières.....	30
7.1.1 Femmes enceintes.....	30
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	30
7.1.3 Enfants.....	31
7.1.4 Personnes âgées.....	31
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>32</b>
8.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	32
8.2 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques.....	42
8.3 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives.....	43
8.4 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation.....	43
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>47</b>
9.1 Interactions médicament-médicament.....	47
9.2 Interactions médicament-aliment.....	49
9.3 Interactions médicament-plante médicinale.....	49
9.4 Interactions médicament-examens de laboratoire.....	49
9.5 Interactions médicament-mode de vie.....	49
<b>10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	<b>49</b>
10.1 Mode d'action.....	49
10.2 Pharmacodynamie.....	50
10.3 Pharmacocinétique.....	51
<b>11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT</b> .....	<b>54</b>
<b>12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT</b> .....	<b>54</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>55</b>
<b>13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</b> .....	<b>55</b>
<b>14 ESSAIS CLINIQUES</b> .....	<b>56</b>
<b>15 MICROBIOLOGIE</b> .....	<b>60</b>
<b>16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE</b> .....	<b>60</b>
<b>17 MONOGRAPHIES À L'APPUI</b> .....	<b>62</b>



## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

INVEGA TRINZA® (palmitate de palipéridone), injection administrée tous les 3 mois, est indiqué pour le traitement de la schizophrénie chez les patients adultes. INVEGA TRINZA® est à utiliser seulement après qu'INVEGA SUSTENNA® (palmitate de palipéridone en suspension injectable à libération prolongée administré une fois par mois) a été déterminé comme traitement approprié pendant au moins quatre mois. Afin d'établir une dose d'entretien constante, il est recommandé que les deux dernières doses d'INVEGA SUSTENNA® soient les mêmes avant de commencer INVEGA TRINZA®.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans)** : Selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité d'INVEGA TRINZA® n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication chez les enfants et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants**.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans)** : 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. INVEGA TRINZA® n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence. Voir **ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

INVEGA TRINZA® (palmitate de palipéridone) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à la palipéridone, à la rispéridone, ou à tout autre ingrédient de la préparation ou composant du contenant (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Hypersensibilité** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation**). Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir **FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### 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 à l'étude. 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, Personnes âgées, Personnes âgées atteintes de démence).

INVEGA TRINZA® (palipéridone) n'est pas indiqué dans le traitement des personnes âgées atteintes de démence.

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

De très rares cas d'hypersensibilité grave survenus à la suite de l'utilisation de palipéridone injectable administrée 1 fois par mois ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation, chez des patients ayant précédemment toléré la palipéridone orale ou la rispéridone orale. Des précautions doivent être prises pour éviter toute exposition chez les personnes ayant une hypersensibilité soupçonnée ou chez qui l'un des ingrédients non médicinaux a produit une réaction d'hypersensibilité (voir FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

##### Adultes

INVEGA TRINZA® (palmitate de palipéridone) peut être utilisé seulement si INVEGA SUSTENNA® (palmitate de palipéridone en suspension injectable à libération prolongée administré une fois par mois) a été établi comme étant un traitement adéquat pendant au moins quatre mois. Afin d'établir une dose d'entretien constante, il est recommandé que les deux dernières doses d'INVEGA SUSTENNA® soient à la même concentration avant de commencer le traitement par INVEGA TRINZA®.

##### Posologie

Instaurer INVEGA TRINZA® à la date prévue de la prochaine dose de palmitate de palipéridone administré une fois par mois, avec une dose d'INVEGA TRINZA® qui dépend de la dose de l'injection mensuelle précédente, c'est-à-dire en multipliant par un facteur de 3,5 comme indiqué dans le Tableau 1.1. INVEGA TRINZA® peut être administré jusqu'à 7 jours avant ou après la date prévue de la prochaine dose de palmitate de palipéridone administré une fois par mois.

**Tableau 1.1 : Conversion à partir de la dernière dose d'INVEGA SUSTENNA® à la dose d'INVEGA TRINZA® en multipliant par un facteur de 3,5**

<b>Si la dernière dose d'INVEGA SUSTENNA® était de :</b>	<b>Instaurer INVEGA TRINZA® à la dose suivante :</b>
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

Après la dose initiale d'INVEGA TRINZA®, INVEGA TRINZA® doit être administré tous les trois mois. Au besoin, la dose peut être ajustée tous les trois mois par paliers, dans un intervalle de 175 mg à 525 mg en fonction de la tolérabilité et/ou de l'efficacité propre à chaque patient. **Comme INVEGA TRINZA® est un produit à longue durée d'action, la réponse du patient à l'ajustement de la dose peut ne pas être visible avant plusieurs mois (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).**

Voir la section **Administration** ci-après.

### **Ajustement posologique dans les populations particulières**

#### ***Patients atteints d'insuffisance rénale***

INVEGA TRINZA® n'a pas été étudié de manière systématique chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques**). Pour les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine  $\geq 50$  à  $< 80$  mL/min), ajuster la posologie et stabiliser les patients en utilisant le palmitate de palipéridone en suspension injectable administré une fois par mois, puis passer à INVEGA TRINZA® selon un rapport de 3,5 pour 1 (voir le Tableau 1.1). La dose maximale recommandée d'INVEGA TRINZA® chez les patients présentant une insuffisance rénale légère est de 350 mg.

INVEGA TRINZA® n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave (clairance de la créatinine  $< 50$  mL/min) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques**).

#### ***Patients atteints d'insuffisance hépatique***

INVEGA TRINZA® n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. D'après une étude menée sur la palipéridone orale, aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. La palipéridone n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques**).

#### ***Enfants***

L'innocuité et l'efficacité d'INVEGA TRINZA® n'ont pas été étudiées chez les patients âgés de moins de 18 ans.

#### ***Personnes âgées***

En général, les recommandations posologiques d'INVEGA TRINZA® pour les patients âgés dont la fonction rénale est normale sont les mêmes que pour les adultes plus jeunes dont la fonction rénale est normale. Comme la fonction rénale des patients âgés peut se trouver réduite, il importe de

consulter les recommandations posologiques pour les patients présentant une insuffisance rénale dans la sous-section **Patients atteints d'insuffisance rénale** ci-dessus.

### **Autres populations particulières**

Aucun ajustement de la posologie d'INVEGA TRINZA® n'est recommandé en fonction du sexe, de l'origine ethnique ou du tabagisme.

### **Passage d'autres antipsychotiques à INVEGA TRINZA®**

INVEGA TRINZA® peut être utilisé seulement si le patient a été traité de façon adéquate par le palmitate de palipéridone en suspension injectable administré une fois par mois (INVEGA SUSTENNA®) pendant au moins quatre mois (voir **Posologie recommandée et ajustement posologique**).

Si le traitement par INVEGA TRINZA® est arrêté, il faut tenir compte de ses propriétés de libération prolongée. Comme recommandé avec d'autres médicaments antipsychotiques, la nécessité de poursuivre tout traitement existant contre des symptômes extra-pyramidaux (SEP) doit être réévaluée régulièrement.

### **Passage d'INVEGA TRINZA® à INVEGA SUSTENNA® (palmitate de palipéridone en suspension injectable administré une fois par mois)**

Pour passer d'INVEGA TRINZA® à INVEGA SUSTENNA® (palmitate de palipéridone en suspension injectable à libération prolongée administré une fois par mois), ce dernier doit être administré à la date où la prochaine dose d'INVEGA TRINZA® devait être administrée à la dose équivalente 3,5 fois plus faible (voir le Tableau 1.2 ci-dessous). Le traitement par le palmitate de palipéridone en suspension injectable administré une fois par mois doit ensuite être poursuivi à intervalles d'un mois.

**Tableau 1.2 : Conversion d'INVEGA TRINZA® à INVEGA SUSTENNA® en utilisant un facteur de conversion de 3,5**

<b>Si la dernière dose d'INVEGA TRINZA® était de :</b>	<b>Instaurer INVEGA SUSTENNA® 3 mois après à la dose suivante<sup>a</sup> :</b>
175 mg	50 mg
263 mg	75 mg
350 mg	100 mg
525 mg	150 mg

<sup>a</sup> Le schéma posologique d'instauration décrit dans les renseignements thérapeutiques d'INVEGA SUSTENNA® n'est pas requis.

### **Passage d'INVEGA TRINZA® aux comprimés oraux de palipéridone à libération prolongée**

Pour passer d'INVEGA TRINZA® aux comprimés oraux de palipéridone à libération prolongée, on doit instaurer la posologie quotidienne des comprimés de palipéridone à libération prolongée trois mois après l'administration de la dernière dose d'INVEGA TRINZA® et assurer la transition sur une période de plusieurs mois après l'administration de la dernière dose d'INVEGA TRINZA®. Le Tableau 1.3 présente certaines directives de conversion des doses. **Les doses de comprimés oraux de palipéridone à libération prolongée doivent toutefois être individualisées en prenant en compte la raison du changement de formulation, la réponse au traitement antérieur par la palipéridone, la gravité des symptômes psychotiques et/ou la tolérabilité.**

**Tableau 1.3 : Schémas de conversion des doses d'INVEGA TRINZA® aux comprimés de palipéridone à libération prolongée administrés une fois par jour\***

	Semaines depuis la prise de la dernière dose d'INVEGA TRINZA®		
	3 mois à 18 semaines	Plus de 18 semaines à 24 semaines	Plus de 24 semaines
Dernière dose d'INVEGA TRINZA®	Doses quotidiennes de comprimés oraux de palipéridone à libération prolongée		
175 mg	3 mg	3 mg	3 mg
263 mg	3 mg	3 mg	6 mg
350 mg	3 mg	6 mg	9 mg
525 mg	6 mg	9 mg	12 mg

\* Les doses de comprimés oraux de palipéridone à libération prolongée doivent être individualisées en prenant en compte la raison du changement de formulation, la réponse au traitement antérieur par la palipéridone, la gravité des symptômes psychotiques et/ou la tolérabilité.

### 4.3 Administration

Les médicaments administrés par voie parentérale doivent être inspectés visuellement avant d'être administrés aux patients pour détecter la présence de particules étrangères ou tout changement de couleur. **Il est important de secouer la seringue vigoureusement en dirigeant l'embout de la seringue vers le haut et en gardant le poignet souple pendant au moins 15 secondes de façon à assurer une suspension homogène. La suspension doit apparaître uniforme et de couleur blanc laiteux. Injecter INVEGA TRINZA® dans les 5 minutes qui suivent (voir Mode d'emploi).**

INVEGA TRINZA® est destiné à l'administration intramusculaire uniquement. Ne pas administrer par voie intravasculaire ou sous-cutanée. Ne pas injecter par mégarde dans un vaisseau sanguin. Chaque injection doit être administrée uniquement par un professionnel de la santé. Administrer la dose complète en une seule injection; ne pas administrer la dose en injections partielles. Injecter lentement et profondément dans le muscle deltoïde ou fessier<sup>1</sup>.

INVEGA TRINZA® doit être administré uniquement avec les aiguilles à paroi mince qui sont fournies dans le nécessaire d'INVEGA TRINZA®. Il ne faut pas utiliser les aiguilles fournies dans le nécessaire d'INVEGA SUSTENNA® ou d'autres aiguilles offertes sur le marché pour administrer INVEGA TRINZA®.

La taille de l'aiguille recommandée pour injecter INVEGA TRINZA® dans le muscle deltoïde dépend du poids du patient. Pour les patients pesant  $\geq 90$  kg ( $\geq 200$  lb), il est recommandé d'utiliser une aiguille à paroi mince de 1,5 pouce et de calibre 22. Pour les patients pesant  $< 90$  kg ( $< 200$  lb), une aiguille à paroi mince de 1 pouce et de calibre 22 est recommandée. Administrer au centre du muscle deltoïde. Les injections successives dans le muscle deltoïde doivent être alternées d'un bras à l'autre.

La taille de l'aiguille recommandée pour injecter INVEGA TRINZA® dans le muscle fessier est une aiguille à paroi mince de 1,5 pouce et de calibre 22, quel que soit le poids corporel. Administrer dans le quadrant supéro-externe du fessier. Les injections successives dans le muscle fessier doivent être alternées d'une fesse à l'autre.

<sup>1</sup> L'administration dans le muscle fessier peut mener à une diminution de l'exposition au médicament par rapport à celle observée dans le muscle deltoïde (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).



Il n'y a pas de données d'innocuité recueillies systématiquement dans le but d'étudier spécifiquement l'administration concomitante d'INVEGA TRINZA® et de rispéridone, de palipéridone orale ou d'autres antipsychotiques. Étant donné que la palipéridone est le principal métabolite actif de la rispéridone, il faut faire preuve de prudence lorsqu'INVEGA TRINZA® est administré en concomitance avec la rispéridone ou la palipéridone orale.

**Administration incomplète.** Pour éviter une administration incomplète d'INVEGA TRINZA®, il faut s'assurer de **secouer la seringue préremplie vigoureusement pendant au moins 15 secondes dans les 5 minutes précédant l'administration, afin que la suspension soit homogène et que l'aiguille ne soit pas obstruée pendant l'injection** (voir **Mode d'emploi**).

Toutefois, en cas d'administration incomplète d'une dose, **ne pas** réinjecter la dose restant dans la seringue et **ne pas** administrer une autre dose. Il faudra surveiller étroitement le patient et le traiter adéquatement jusqu'à la prochaine injection d'INVEGA TRINZA® prévue trois mois plus tard.

### Mode d'emploi



Administrer une fois tous les 3 mois



Secouer la seringue vigoureusement pendant au moins 15 secondes

**Pour injection intramusculaire seulement. Ne pas administrer par une autre voie.**

## Important

---

INVEGA TRINZA® doit être administré par un professionnel de la santé en une seule injection. **NE PAS** diviser la dose en plusieurs injections.

INVEGA TRINZA® est destiné uniquement à l'administration intramusculaire. Injecter lentement, profondément dans le muscle en faisant attention de ne pas injecter le médicament dans un vaisseau sanguin.

Lire le mode d'emploi au complet avant utilisation.

### Posologie

Ce médicament doit être administré **une fois tous les trois mois**.

### Préparation

Décoller l'étiquette de la seringue et la placer dans le dossier du patient.

INVEGA TRINZA® nécessite une **agitation plus longue et plus vigoureuse** qu'INVEGA SUSTENNA® (suspension injectable de palmitate de palipéridone à libération prolongée administrée une fois par mois). Secouer la seringue vigoureusement, en pointant l'embout de la seringue vers le haut, **pendant au moins 15 secondes dans les 5 minutes précédant l'administration** (voir Étape 2).

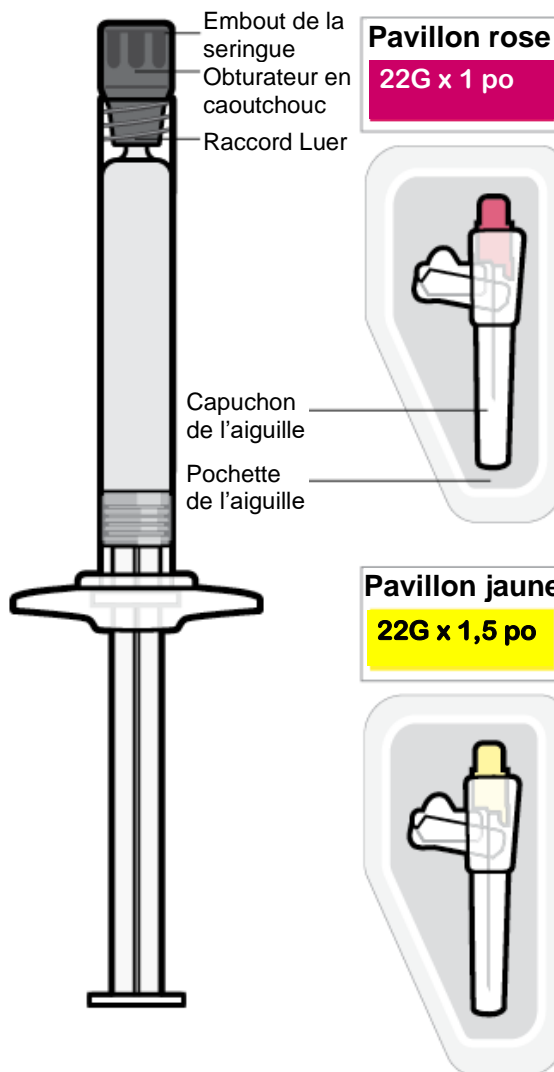
#### **Choix de l'aiguille de sécurité à paroi mince**

Les aiguilles de sécurité à paroi mince sont conçues pour être utilisées avec INVEGA TRINZA®. Il est donc important d'**utiliser uniquement les aiguilles fournies dans la trousse d'INVEGA TRINZA®**.

# Contenu du nécessaire d'injection

Seringue  
préremplie

Aiguilles de sécurité à  
paroi mince



# 1

## Choisir l'aiguille

Le choix de l'aiguille dépend du site d'injection et du poids du patient.

Pour administrer une injection dans le muscle deltoïde



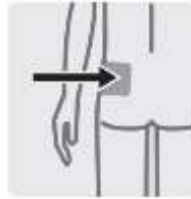
Si le patient pèse :  
**moins de 200 lb (90 kg)**  
pavillon rose

**22G x 1 po**

**200 lb (90 kg) ou plus**  
pavillon jaune

**22G x 1,5 po**

Pour administrer une injection dans le muscle fessier

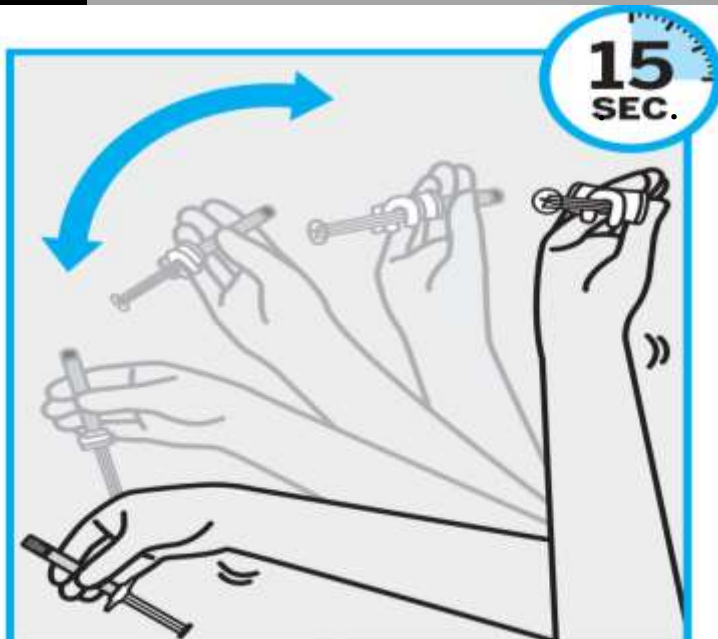


Pour tous les poids :  
pavillon jaune

**22G x 1,5 po**



Jeter immédiatement l'aiguille inutilisée dans un contenant imperforable approuvé. Ne pas conserver pour un usage ultérieur.



**SECOUER VIGOUREUSEMENT**  
pendant au moins 15 secondes

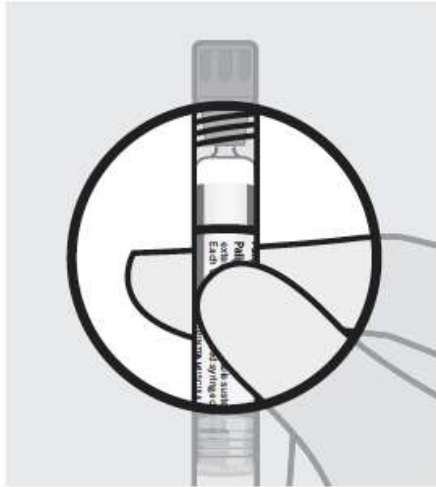
En dirigeant l'embout de la seringue vers le haut et en gardant le poignet souple, SECOUER VIGOUREUSEMENT pendant au moins 15 secondes de façon à assurer une suspension homogène.

**REMARQUE** : Ce médicament nécessite une agitation plus longue et plus vigoureuse que le palmitate de palipéridone en suspension injectable à libération prolongée administré une fois par mois.



Passer à l'étape suivante immédiatement après avoir secoué la seringue. **Si plus de 5 minutes se sont écoulées avant l'injection, secouer vigoureusement pendant encore au moins 15 secondes, tout en dirigeant l'embout de la seringue vers le haut**, afin de remettre le médicament en suspension.

## Vérifier la suspension

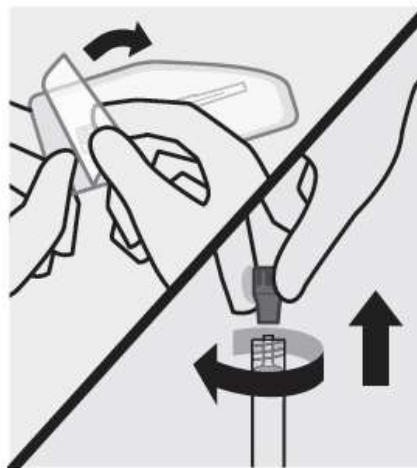


Après avoir secoué la seringue pendant au moins 15 secondes, examiner le liquide par la fenêtre d'observation.

La suspension doit apparaître uniforme et d'un blanc laiteux.

Il est également normal de voir de petites bulles d'air.

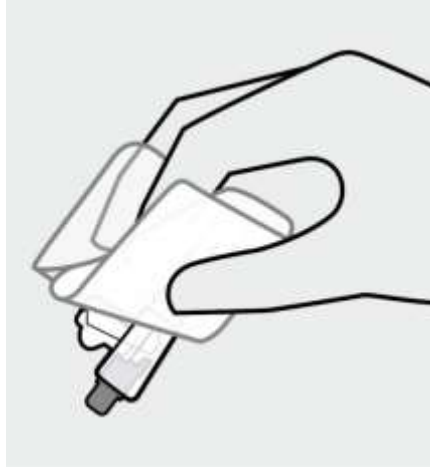
## Ouvrir la pochette de l'aiguille et retirer l'obturateur



Ouvrir d'abord la pochette de l'aiguille en repliant à moitié la pellicule. Placer sur une surface propre.

Puis, en tenant la seringue dirigée vers le haut, dévisser et enlever l'obturateur en caoutchouc.

### Saisir la pochette de l'aiguille



Replier la pellicule et la coque en plastique souple. Puis, tenir fermement le capuchon de l'aiguille à travers la pochette, comme indiqué ci-dessus.

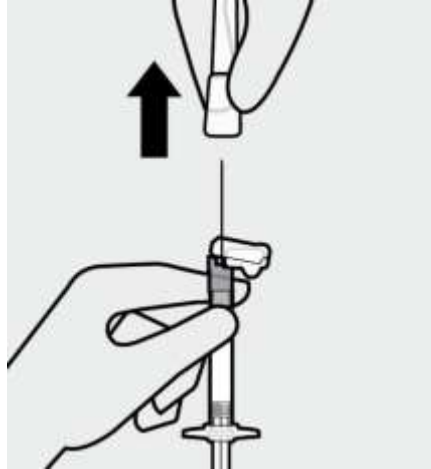
### Fixer l'aiguille



De l'autre main, tenir la seringue par le raccord Luer et la fixer à l'aiguille de sécurité à l'aide d'une légère rotation dans le sens des aiguilles d'une montre.

**Ne pas** enlever la pochette tant que l'aiguille n'est pas fermement fixée à la seringue.

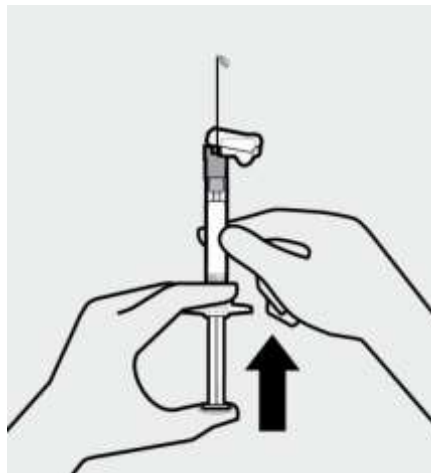
### Retirer le capuchon de l'aiguille



Retirer le capuchon de l'aiguille en tirant tout droit.

**Ne pas** tourner le capuchon, car l'aiguille pourrait se déloger de la seringue.

### Éliminer les bulles d'air



Tenir la seringue à la verticale et la tapoter délicatement pour faire monter les bulles d'air.

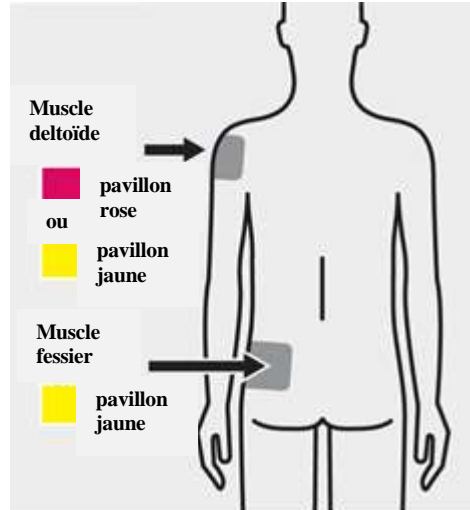
Éliminer les bulles d'air en poussant doucement le piston vers le haut jusqu'à ce qu'une goutte de liquide sorte à l'extrémité de l'aiguille.



### 3

## Injecter

### Injecter la dose



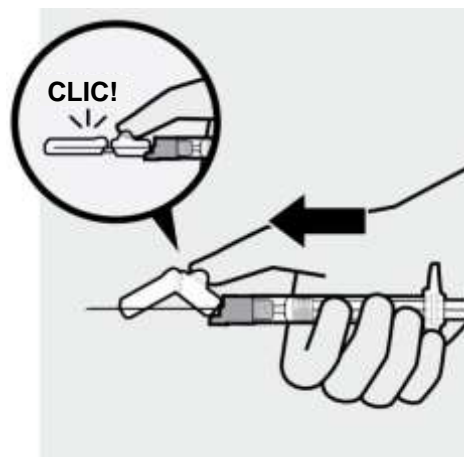
**Injecter lentement la totalité du contenu de la seringue** par voie intramusculaire (cette injection doit pénétrer profondément dans le muscle deltoïde ou le muscle fessier choisi).

**Ne pas administrer par une autre voie.**

### 4

## Après l'injection

### Protéger l'aiguille



Une fois l'injection terminée, activer le système de protection de l'aiguille en vous aidant du pouce ou en l'appuyant sur une surface plate. Le système de protection de l'aiguille est entièrement activé lorsqu'un « clic » se fait entendre.

## Mettre au rebut de manière appropriée



Jeter la seringue et l'aiguille inutilisée dans un contenant imperforable approuvé.



Les aiguilles à paroi mince sont spécialement conçues pour être utilisées avec INVEGA TRINZA®. Toute aiguille non utilisée doit être jetée et ne doit pas être conservée pour un usage ultérieur.

### 4.4 Dose non administrée

**Fenêtre posologique.** Il faut éviter de manquer des doses d'INVEGA TRINZA®. INVEGA TRINZA® doit être administré tous les 3 mois. Cependant, exceptionnellement, les patients peuvent recevoir l'injection jusqu'à 2 semaines avant ou après la date prévue de l'injection tous les 3 mois.

**Dose non reçue : plus de 3,5 mois et jusqu'à 4 mois depuis la dernière injection.** Si plus de 3 mois et demi (jusqu'à 4 mois) se sont écoulés depuis la dernière injection d'INVEGA TRINZA®, administrer dès que possible une dose équivalente à la dernière dose administrée. Il faut ensuite poursuivre les injections tous les trois mois après l'administration de cette dose.

**Dose non reçue : plus de 4 mois et jusqu'à 9 mois depuis la dernière injection.** Si plus de 4 mois (jusqu'à 9 mois) se sont écoulés depuis la dernière injection d'INVEGA TRINZA®, NE PAS administrer la dose suivante d'INVEGA TRINZA®. Utiliser plutôt le schéma de reprise du traitement présenté au Tableau 1.4.

**Tableau 1.4 : Schéma de reprise du traitement après une dose manquée d'INVEGA TRINZA® (plus de 4 mois jusqu'à 9 mois)**

Dernière dose d'INVEGA TRINZA® (produit injectable administré tous les 3 mois)	Administrer deux doses d'INVEGA SUSTENNA® (produit injectable administré tous les mois) à une semaine d'intervalle (dans le muscle deltoïde)		Puis administrer INVEGA TRINZA® (produit injectable administré tous les 3 mois) (dans le deltoïde <sup>a</sup> ou le fessier)
	Jour 1	Jour 8	
175 mg	50 mg	50 mg	175 mg
263 mg	75 mg	75 mg	263 mg
350 mg	100 mg	100 mg	350 mg
525 mg	100 mg	100 mg	525 mg

<sup>a</sup> Voir dans le **Mode d'emploi** comment choisir l'aiguille pour injection dans le deltoïde en fonction du poids corporel.

**Dose manquée : plus de 9 mois depuis la dernière injection.** Si plus de 9 mois se sont écoulés depuis la dernière injection d'INVEGA TRINZA®, reprendre le traitement par INVEGA SUSTENNA®, le palmitate de palipéridone en suspension injectable administré une fois par mois, conformément aux renseignements thérapeutiques pour ce produit. Le traitement par INVEGA TRINZA® peut ensuite être repris si le patient a été traité de façon adéquate pendant au moins quatre mois par le palmitate de palipéridone en suspension injectable administré une fois par mois.

## 5 SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région.

Étant donné que l'administration d'INVEGA TRINZA® (palmitate de palipéridone) doit être faite par des professionnels de la santé, le risque de surdosage par les patients est faible.

### 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. On a signalé des torsades de pointes et une fibrillation ventriculaire dans le cadre d'une surdose de palipéridone orale. En cas de surdosage aigu, il faut envisager la possibilité d'effets dus à une polypharmacie.

### Traitement

Lorsqu'on évalue le traitement à administrer et la période de rétablissement, il faut prendre en considération le fait qu'INVEGA TRINZA® est un produit à libération prolongée et que la demi-vie apparente de la palipéridone est longue. Il n'existe aucun antidote spécifique de la palipéridone. Il faut prendre des mesures générales de soutien. On doit 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. 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.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques/Concentrations/Composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire	Suspension injectable à libération prolongée/présentée en seringues préremplies contenant 175 mg/0,875 mL, 263 mg/1,315 mL, 350 mg/1,75 mL ou 525 mg/2,625 mL de palipéridone sous forme de palmitate de palipéridone.	acide citrique monohydraté, polyéthylène glycol 4000, polysorbate 20, sodium dihydrogénophosphate monohydraté, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables

### Formes pharmaceutiques et conditionnement

INVEGA TRINZA® (palmitate de palipéridone) est offert dans une seringue préremplie, sous la forme d'une suspension aqueuse stérile blanche à blanchâtre à libération prolongée pour injection intramusculaire. Le produit est offert dans une trousse qui contient une seringue préremplie et deux aiguilles de sécurité, soit une aiguille de sécurité à paroi mince de calibre 22, de 1,5 pouce, et une aiguille de sécurité à paroi mince de calibre 22, de 1 pouce.

Les seringues préremplies sont destinées exclusivement à un usage unique.

### Composition

Les seringues contiennent 175 mg/0,875 mL, 263 mg/1,315 mL, 350 mg/1,75 mL ou 525 mg/2,625 mL de palipéridone (respectivement sous forme de 273, 410, 546 ou 819 mg de palmitate de palipéridone).

INVEGA TRINZA® renferme les ingrédients inactifs suivants : acide citrique monohydraté, polyéthylène glycol 4000, polysorbate 20, sodium dihydrogénophosphate monohydraté, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

### Incompatibilités

INVEGA TRINZA® ne doit pas être mélangé avec un autre produit ou solvant et il est destiné à l'administration intramusculaire directement à partir de la seringue dans laquelle il est présenté.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consulter l'encadré **Mises en garde et précautions importantes** au début de la **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**.

## **Généralités**

### **Administration**

Il faut faire attention de ne pas injecter INVEGA TRINZA® (palmitate de palipéridone) par mégarde dans un vaisseau sanguin.

### **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 TRINZA® 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 élevées, l'administration concomitante de médicaments à action anticholinergique ou la déshydratation.

### **Utilisation concomitante d'INVEGA TRINZA® et de palipéridone orale ou de rispéridone**

Il n'y a pas de données d'innocuité recueillies systématiquement dans le but d'étudier spécifiquement l'administration concomitante d'INVEGA TRINZA® et de rispéridone, de palipéridone orale 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 TRINZA® et de rispéridone ou de palipéridone orale.

### **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 TRINZA® et les autres antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients susceptibles de présenter une pneumonie par aspiration.

### **Chutes**

La somnolence, l'hypotension orthostatique et l'instabilité motrice et sensorielle ont été observées lors de l'utilisation d'antipsychotiques, dont INVEGA TRINZA®. Ces effets peuvent causer des chutes et, par conséquent, des fractures ou d'autres blessures liées aux chutes. Le risque de chutes doit être évalué lors de l'instauration d'un traitement antipsychotique chez les patients (particulièrement les personnes âgées) atteints de maladies ou d'affections, ou prenant des médicaments pouvant exacerber ces effets. Cette évaluation doit se faire de façon récurrente chez les patients qui reçoivent un traitement antipsychotique à long terme.

### **Carcinogénèse et mutagénèse**

Pour obtenir les données de recherches menées chez l'animal, voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**.

### **Appareil cardiovasculaire**

#### **Hypotension orthostatique**

La palipéridone peut provoquer une hypotension orthostatique et des syncopes chez certains patients en raison de son activité alpha-bloquante.

Dans l'essai sur la prévention des rechutes à long terme, des syncopes ont été signalées chez < 1 % des sujets (1/506) traités par INVEGA SUSTENNA®, palmitate de palipéridone en suspension injectable administré une fois par mois, pendant la phase ouverte; aucun cas n'a été signalé pendant la phase à double insu dans l'un ou l'autre des groupes de traitement. Dans l'essai sur la prévention des rechutes à long terme, l'hypotension orthostatique a été signalée comme événement indésirable par < 1 % des sujets (1/506) traités par le palmitate de palipéridone en suspension injectable administré une fois par mois et par < 1 % des sujets (1/379) ayant reçu une dose unique

d'INVEGA TRINZA<sup>®</sup> pendant la phase ouverte; aucun cas n'a été signalé pendant la phase à double insu dans l'un ou l'autre des groupes de traitement.

Dans l'étude de non-infériorité d'INVEGA TRINZA<sup>®</sup>, des syncopes ont été signalées chez 2 sujets (0,1 %) dans la phase ouverte de traitement avec le palmitate de palipéridone en suspension injectable administré une fois par mois et chez 1 sujet (0,2 %) dans la phase à double insu. La fréquence de l'hypotension orthostatique signalée comme événement indésirable était faible dans la phase ouverte (0,1 % des sujets) et dans la phase à double insu (0 % des sujets du groupe INVEGA TRINZA<sup>®</sup> et 1 % des sujets du groupe traité par le palmitate de palipéridone en suspension injectable administré une fois par mois).

INVEGA TRINZA<sup>®</sup> doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue (p. ex. insuffisance cardiaque, antécédents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie ischémique, anomalies de la conduction cardiaque), une maladie cérébrovasculaire ou un état susceptible de les prédisposer à l'hypotension (p. ex. déshydratation, 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.

### **Allongement de l'intervalle QT**

La palipéridone provoque un modeste allongement de l'intervalle QT corrigé (QTc). On doit 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), des antibiotiques (p. ex. gatifloxacine, moxifloxacine) ou toute autre classe de médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc. La palipéridone doit 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 administrée par voie orale 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 pour différents jours et pour 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 maximal 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. Le pic plasmatique moyen à l'état d'équilibre pour cette dose de 8 mg de palipéridone à libération immédiate ( $C_{\max \text{ éé}} = 113 \text{ ng/mL}$ ) était environ le double de l'exposition observée avec la dose maximale recommandée d'INVEGA TRINZA<sup>®</sup>, soit 525 mg, dans l'essai sur la prévention de la rechute à long terme et l'étude de non infériorité.

Dans l'étude R076477-SCH-1009, 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 maximal 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 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 maximal 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 maximal de la correction dérivée par régression linéaire de l'intervalle QT par rapport au départ, 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.

Dans les quatre études à doses fixes contrôlées par placebo à double insu menées sur INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>, au cours desquelles un total de 1 293 patients atteints de schizophrénie ont reçu le médicament actif, aucun sujet n'a connu un changement de la correction dérivée par régression linéaire de l'intervalle QT de plus de 60 ms et aucun sujet n'a présenté une correction dérivée par régression linéaire de l'intervalle QT de plus de 500 ms à aucun moment. Dans l'étude à long terme, au cours de laquelle 849 sujets ont reçu INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>, aucun sujets n'a connu un changement de la correction dérivée par régression linéaire de l'intervalle QT de plus de 60 ms et un sujet a présenté une correction dérivée par régression linéaire de l'intervalle QT de 507 ms (correction de Bazett [QTcB] : 483 ms); la fréquence cardiaque de ce sujet était de 45 battements par minute.

Dans l'essai sur la prévention des rechutes à long terme sur INVEGA TRINZA<sup>®</sup>, une augmentation de la correction dérivée par régression linéaire de l'intervalle QT de plus de 60 ms a été observée chez 1 sujet (< 1 %) dans la phase ouverte; aucun sujet n'a présenté une augmentation de la correction dérivée par régression linéaire de l'intervalle QT de plus de 60 ms après le traitement par INVEGA TRINZA<sup>®</sup> dans la phase à double insu, et aucun sujet n'a présenté une correction dérivée par régression linéaire de l'intervalle QT de > 480 ms à quelque moment que ce soit pendant cette étude.

Dans l'étude de non-infériorité, au cours de laquelle les sujets ont reçu INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> pendant la phase ouverte, aucun sujet n'a présenté une correction dérivée par régression linéaire de l'intervalle QT de plus de 480 ms et aucun sujet n'a connu un changement de la correction dérivée par régression linéaire de l'intervalle QT de plus de 60 ms. Pendant la phase à double insu, au cours de laquelle les sujets ont reçu soit INVEGA TRINZA<sup>®</sup>, soit INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>, aucun sujet traité par INVEGA TRINZA<sup>®</sup> n'a présenté une correction dérivée par régression linéaire de l'intervalle QT de plus de 480 ms. Un sujet ayant reçu INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> a présenté une correction dérivée par régression linéaire de l'intervalle QT de > 500 ms et une augmentation de la correction dérivée par régression linéaire de l'intervalle QT de plus de 60 ms. Un sujet a présenté un changement de la correction dérivée par régression linéaire de l'intervalle QT de > 60 ms après le traitement par INVEGA TRINZA<sup>®</sup>. Aucun sujet de chacun des groupes n'a présenté d'autres événements cardiovasculaires.

## **Système endocrinien/métabolisme**

### ***Dyslipidémie***

Des altérations non désirées des lipides ont été observées chez les patients traités avec des antipsychotiques atypiques.

### **Hyperglycémie et diabète**

Des cas d'hyperglycémie, de diabète et d'exacerbation d'un diabète préexistant, parfois graves et associés à une acidocétose, à un coma hyperosmolaire ou à un 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 et non 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 du traitement antipsychotique utilisé.

Des cas d'hyperglycémie et de diabète ont été signalés chez des sujets de l'essai traités par INVEGA TRINZA®.

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 chez les patients atteints de schizophrénie et par l'incidence croissante du diabète 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 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. On ne dispose d'aucune estimation précise du risque d'événements indésirables liés à l'hyperglycémie chez les patients prenant un antipsychotique atypique.

Il faut surveiller tous les patients recevant des antipsychotiques atypiques, dont INVEGA TRINZA®, pour déceler les symptômes évocateurs d'une hyperglycémie ou d'un diabète, 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 doivent subir un test de glycémie à jeun. Dans certains cas, la glycémie est revenue à la normale après 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 (p. ex. obésité, antécédents familiaux de diabète) qui commencent à prendre un antipsychotique atypique doivent 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 a été établi, afin de déceler toute détérioration de l'équilibre glycémique.

### **Hyperprolactinémie**

Comme on le voit avec d'autres antipsychotiques atypiques exerçant un effet antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>, la palipéridone entraîne une élévation du taux de prolactine qui persiste en cas d'administration chronique. La palipéridone produit une élévation de la prolactinémie similaire à celle observée 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 la prise de médicaments qui augmentent la prolactinémie, la portée clinique de ce taux élevé 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 D<sub>2</sub>, l'administration prolongée de rispéridone dans le cadre d'études de carcinogénicité chez le rongeur s'est traduite par une incidence 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, Carcinogenèse 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 tumorigenèse 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 le programme de développement d'INVEGA TRINZA<sup>®</sup>, des événements indésirables potentiellement liés à la prolactine ont été signalés à une faible fréquence (<5 %) dans les phases ouvertes et à double insu des études contrôlées et n'étaient pas graves; la plupart étaient d'intensité légère ou modérée et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement à l'étude. Une proportion plus importante de femmes a eu des effets indésirables potentiellement liés à la prolactine en comparaison aux hommes.

### ***Gain de poids***

Des cas de gain de poids ont été observés avec l'utilisation d'antipsychotiques atypiques. Il est recommandé de surveiller de façon régulière le poids des patients traités par ces agents (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Poids**).

### **Appareil digestif**

#### ***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 occlusion intestinale, le syndrome de Reye ou une tumeur cérébrale.

### **Appareil génito-urinaire**

#### ***Priapisme***

Des cas de priapisme ont été attribués à la prise de médicaments exerçant un effet alpha-bloquant. De tels cas ont été signalés avec la palipéridone dans le cadre du programme de pharmacovigilance après commercialisation (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation**). Cet effet indésirable, à l'instar de ce qui a été observé avec les autres psychotropes, ne semblait pas être fonction de la dose et n'était pas en corrélation avec la durée du traitement.

Bien qu'aucun cas de priapisme n'ait été signalé dans les études cliniques menées sur INVEGA TRINZA<sup>®</sup>, des cas de priapisme lors de l'utilisation de la palipéridone administrée par voie orale ont été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation.

### **Système hématopoïétique**

#### ***Leucopénie, neutropénie et agranulocytose***

*Effets de classe* : Lors des études cliniques et/ou dans le cadre du programme de pharmacovigilance après commercialisation, des cas de leucopénie/neutropénie associés dans le temps à des agents antipsychotiques, y compris INVEGA TRINZA<sup>®</sup>, ont été signalés. Des cas de granulocytopenie et d'agranulocytose ont également été rapportés.

Parmi les facteurs de risque possibles de leucopénie/neutropénie figurent une faible leucocytémie préexistante ou des antécédents de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse. Chez les patients ayant déjà présenté par le passé une faible leucocytémie d'importance clinique ou une leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse, la formule sanguine complète doit être surveillée fréquemment au cours des premiers mois de traitement. L'interruption du traitement par INVEGA TRINZA® 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 TRINZA® doit être interrompue chez les patients qui présentent 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'au rétablissement des valeurs normales (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation**).

Il faut tenir compte du fait qu'INVEGA TRINZA® est un produit à longue durée d'action.

### ***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 la palipéridone, dans le cadre de rapports de cas et d'études observationnelles. Lors de la prescription d'INVEGA TRINZA®, il faut identifier tous les facteurs de risque possibles de TEV et mettre en œuvre des mesures préventives.

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

La palipéridone n'est pas métabolisée dans une large mesure dans le foie. Bien qu'INVEGA TRINZA® n'ait pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique, aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Dans une étude menée sur la palipéridone administrée par voie orale 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. La palipéridone n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

### **Système immunitaire**

#### ***Hypersensibilité***

De très rares cas d'hypersensibilité grave (p. ex. anaphylaxie, angio-œdème, choc anaphylactique) ont été signalés spontanément après commercialisation, à la suite de l'utilisation de palipéridone injectable administrée 1 fois par mois chez certains patients. On ignore combien de ces patients avaient précédemment toléré la rispéridone orale ou la palipéridone orale. **Toutefois, des réactions de type anaphylactique sont survenues après administration de palipéridone injectable chez des patients qui avaient précédemment toléré la rispéridone orale ou la palipéridone orale.** Les symptômes anaphylactiques comprennent l'éruption cutanée, l'urticaire, l'œdème périphérique, l'enflure de l'œil, de la langue et du visage, l'hyperhidrose, la dyspnée et l'hypotension. En présence de tels symptômes, il faut abandonner le traitement par INVEGA TRINZA®. Les patients présentant une hypersensibilité à la rispéridone orale, à la palipéridone orale, ou à tout autre ingrédient de la préparation ou composant du contenant ne doivent pas être traités par INVEGA TRINZA® (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Il faut également faire preuve de prudence chez les patients qui ont présenté des réactions allergiques graves à d'autres médicaments. Pour connaître la liste complète

des ingrédients, voir **FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

### **Systeme nerveux**

#### ***Symptômes extrapyramidaux (SEP) et psychostimulants***

La prudence est de mise chez les patients qui reçoivent des psychostimulants (p. ex. méthylphénidate) et la palipéridone en concomitance puisque des symptômes extrapyramidaux peuvent survenir en cas d'ajustement de l'un ou des deux médicaments. L'arrêt graduel de l'un ou des deux traitements doit être envisagé (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

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

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

Les manifestations cliniques du SMN comprennent une hyperthermie, une rigidité musculaire, une altération de l'état mental (dont des signes catatoniques) 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 myoglobinurie (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 TRINZA®, 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. Il faut tenir compte du fait qu'INVEGA TRINZA® est un produit à longue durée d'action. 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 doit 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.

#### ***Maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy***

Les médecins doivent peser les risques et les avantages lorsqu'ils prescrivent des antipsychotiques, y compris INVEGA TRINZA®, aux patients atteints de la maladie de Parkinson ou de la démence à 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.

#### ***Effet potentiel sur les fonctions cognitives et motrices***

La somnolence et la sédation font partie des effets indésirables signalés chez les sujets traités par INVEGA TRINZA® (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Les antipsychotiques, y compris INVEGA TRINZA®, ont la capacité d'altérer le jugement, la pensée ou les fonctions motrices, et

peuvent aussi 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. Comme avec les autres antipsychotiques, il faut être prudent lorsqu'on administre INVEGA TRINZA® à des patients présentant des antécédents de convulsions ou d'autres affections susceptibles d'abaisser le seuil convulsif.

### **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. Il a été avancé que l'apparition d'effets secondaires de type parkinsonien est prédictive d'une DT.

Le risque de développement d'une 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 TRINZA® doit être prescrit de façon à réduire au minimum le risque de DT. Comme c'est le cas avec les autres antipsychotiques, INVEGA TRINZA® 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 TRINZA®, il faut envisager l'arrêt du traitement. Toutefois, certains patients peuvent nécessiter un traitement par INVEGA TRINZA® malgré la présence du syndrome. Il faut tenir compte du fait qu'INVEGA TRINZA® est un produit à longue durée d'action.

### **Fonction visuelle**

#### **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 TRINZA® (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance 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 phaco-émulsification. 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 au chirurgien ophtalmique 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.

## Fonctions mentale et psychique

### **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 élevé s'accompagne d'une surveillance étroite et d'une prise en charge clinique appropriée. Étant donné qu'INVEGA TRINZA® doit être administré par un professionnel de la santé (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**), un suicide par surdosage est peu probable.

### **Fonction rénale**

INVEGA TRINZA® n'a pas été étudié de manière systématique chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Le devenir de la palipéridone administrée par voie orale a été étudié 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), ce qui correspond à une augmentation moyenne de l'exposition ( $ASC_{inf}$ ) par un facteur de 1,5, de 2,6 et de 4,8, respectivement, comparativement aux sujets sains. 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).

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ≥ 50 à < 80 mL/min), l'ajustement posologique est effectué lors de l'instauration du traitement par INVEGA SUSTENNA® ; aucun ajustement posologique n'est requis pour INVEGA TRINZA®. La transition à INVEGA TRINZA® s'effectue selon un rapport de 3,5 pour 1 en se basant sur la dose antérieure stabilisée de la suspension injectable de palmitate de palipéridone administrée une fois par mois. La dose maximale recommandée d'INVEGA TRINZA® chez les patients présentant une insuffisance rénale légère est de 350 mg (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

INVEGA TRINZA® n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou grave (clairance de la créatinine < 50 mL/min).

### **Peau**

Les réactions indésirables cutanées graves, y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et l'effet médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS), sont des effets indésirables potentiellement mortels qui ont été signalés avec une exposition à un antipsychotique atypique. Les réactions indésirables cutanées graves se présentent généralement comme une association des symptômes suivants : malaise, ulcération des muqueuses, éruption cutanée étendue ou dermatite exfoliative, fièvre, lymphadénopathie et possiblement une éosinophilie. Arrêter le traitement par INVEGA TRINZA® en cas de réactions indésirables cutanées graves (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation**).

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

#### Effets tératogènes

L'innocuité du palmitate de palipéridone administré par injection intramusculaire ou de la palipéridone administrée par voie orale chez la femme enceinte n'a pas été établie.

Une étude de cohorte, observationnelle et rétrospective, basée sur une banque de données de déclarations des É.-U. a comparé le risque de malformations congénitales pour des naissances vivantes parmi des femmes ayant utilisé ou non des antipsychotiques pendant le premier trimestre de grossesse. La palipéridone, le métabolite actif de la rispéridone, n'a pas été spécifiquement évaluée au cours de cette étude. Par rapport à l'absence d'exposition à un antipsychotique, le risque relatif de malformation congénitale avec la rispéridone, après ajustement en tenant compte des variables de confusion disponibles dans cette banque de données, était statistiquement significatif (risque relatif = 1,26; IC à 95 % : 1,02 à 1,56). Aucun mécanisme biologique pouvant expliquer ces résultats n'a été identifié et les effets tératogènes n'ont pas été observés dans les études non cliniques. En se basant sur les résultats de cette étude observationnelle unique, une relation causale entre l'exposition *in utero* à la rispéridone et les malformations congénitales n'a pas été établie.

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 orale. Les paramètres liés à la gestation n'ont pas été influencés chez des rates ayant reçu du palmitate de palipéridone en suspension injectable administré une fois par mois par injection intramusculaire. Les doses élevées ont eu un effet toxique chez les mères. Aucun effet délétère n'a été observé chez la progéniture à des doses de 20 à 22 fois plus élevées que la dose maximale chez l'être humain, ou à des doses intramusculaires 6 fois plus élevées que la dose maximale de palmitate de palipéridone en suspension injectable administré une fois par mois chez l'être humain.

#### Effets non tératogènes

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont la palipéridone) au cours du troisième trimestre de la grossesse peuvent présenter des symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage 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 était variable. 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. La palipéridone a été détectée dans le plasma jusqu'à 18 mois après l'administration d'une dose unique d'INVEGA TRINZA®. Il faut donc tenir compte du fait qu'INVEGA TRINZA® est un produit à longue durée d'action, car l'administration d'INVEGA TRINZA® avant la grossesse ou durant le premier et le deuxième trimestre peut représenter un risque pour les nouveau-nés.

INVEGA TRINZA® 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 TRINZA® sur le travail et l'accouchement chez l'être humain n'est pas connu.

### 7.1.2 Femmes qui allaitent

La palipéridone a été excrétée dans le lait au cours d'études sur la palipéridone menées chez l'animal et lors d'études sur la rispéridone menées chez l'être humain. Il faut conseiller aux patientes qui reçoivent INVEGA TRINZA® de ne pas allaiter. La palipéridone a été détectée dans le plasma jusqu'à 18 mois après l'administration d'une dose unique d'INVEGA TRINZA®. Il faut donc tenir compte du fait qu'INVEGA TRINZA® est un produit à longue durée d'action, car l'administration d'INVEGA TRINZA® bien avant l'allaitement peut représenter un risque pour les nourrissons.

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité d'INVEGA TRINZA® 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 chez 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.

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Les études cliniques sur INVEGA TRINZA® ne portaient pas sur un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer si la réponse de ces patients au traitement diffère de celle des sujets plus jeunes. L'expérience clinique signalée dans d'autres contextes n'a mis en évidence aucune différence en ce qui a trait à la réponse des patients âgés et des patients plus jeunes.

Ce médicament est connu pour être excrété en grande partie par les reins et la clairance est réduite chez les patients atteints d'une insuffisance rénale à qui on doit donc administrer des doses plus faibles. Vu que la fonction rénale des sujets âgés peut se trouver affaiblie, il peut être nécessaire d'ajuster la dose en fonction de leur évaluation rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale** plus haut et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

#### **Personnes âgées atteintes 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.

##### *Utilisation concomitante avec le furosémide*

INVEGA TRINZA® contient de la palipéridone, métabolite actif de la rispéridone. Dans des essais contrôlés par placebo sur la rispéridone chez des patients âgés atteints de démence, on a observé une incidence plus élevée de mortalité chez les sujets traités par le furosémide en plus de la rispéridone en comparaison aux sujets traités par la rispéridone seule.

INVEGA TRINZA® n'est pas indiqué pour 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 des décès, comparativement au placebo. INVEGA TRINZA® n'est pas indiqué pour 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 TRINZA® et les autres antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients susceptibles de présenter une pneumonie par aspiration.

INVEGA TRINZA® n'est pas indiqué pour le traitement des patients âgés atteints de démence.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques**

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

Les renseignements présentés dans cette section sont extraits d'une base de données issues d'essais cliniques menés auprès d'un total de 1 191 sujets atteints de schizophrénie qui ont reçu au moins une dose d'INVEGA TRINZA® (palmitate de palipéridone) dans le cadre de trois essais cliniques dans l'intervalle de dose évalué de 175 mg à 525 mg.

Dans le cadre d'un essai sur la prévention des rechutes à long terme, 506 sujets atteints de schizophrénie ont reçu le palmitate de palipéridone en suspension injectable administré une fois par mois pendant la phase ouverte. De ces sujets, 379 sujets ont ensuite reçu une injection unique d'INVEGA TRINZA® pendant la phase ouverte. Parmi ces 379 sujets, 160 ont été randomisés par la suite pour recevoir au moins une dose d'INVEGA TRINZA® et 145 ont reçu un placebo pendant la phase contrôlée par placebo à double insu. La durée d'exposition moyenne (écart-type [É-T]) durant la phase à double insu était de 150 (79) jours dans le groupe placebo et de 175 (90) jours dans le groupe INVEGA TRINZA®.

La deuxième étude était un essai de non-infériorité à long terme, dans lequel 1 429 sujets atteints de schizophrénie ont reçu INVEGA SUSTENNA® (palmitate de palipéridone en suspension injectable administré une fois par mois) durant la phase ouverte. Parmi ces sujets, 504 ont été randomisés par la suite pour recevoir au moins une dose d'INVEGA TRINZA® et 512 ont continué de recevoir le palmitate de palipéridone injectable administré une fois par mois durant la phase à double insu. La durée d'exposition moyenne (écart-type [É-T]) était de 295 (89) jours dans le groupe INVEGA TRINZA® et de 287 (96) jours dans le groupe INVEGA SUSTENNA®. Plus de la moitié des



sujets du groupe INVEGA TRINZA® (291 sujets; 58 %) ont reçu au moins 48 semaines (336 jours) d'exposition à INVEGA TRINZA®.

La troisième étude était une étude de phase I, au cours de laquelle 308 sujets atteints de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif ont reçu une injection unique d'INVEGA TRINZA® en concomitance avec d'autres antipsychotiques oraux.

Les événements indésirables survenant pendant le traitement à l'étude ont été obtenus par interrogation générale et consignés par les investigateurs cliniques en utilisant leur propre terminologie. Par conséquent, pour obtenir une estimation significative de la proportion de patients ayant présenté des événements indésirables, ces événements ont été regroupés en catégories normalisées selon la terminologie MedDRA.

Un lien de causalité avec le palmitate de palipéridone est souvent impossible à établir de manière fiable dans des cas individuels. De plus, puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions largement variables, les taux d'événements indésirables observés dans les essais cliniques portant sur un médicament ne peuvent pas être comparés directement à ceux observés dans les essais cliniques portant sur un autre médicament, et pourraient ne pas refléter les taux observés dans la pratique clinique.

La plupart des événements indésirables étaient d'intensité légère à modéré.

Les événements indésirables les plus fréquents (signalés par  $\geq 5$  % des patients sous INVEGA TRINZA®, quelle que soit la posologie, au cours de la phase à double insu de l'étude sur la prévention des rechutes à long terme et au moins deux fois plus fréquents que ceux sous placebo) étaient la nasopharyngite, le gain pondéral et la céphalée.

Les événements indésirables les plus fréquents (signalés par  $\geq 5$  % des patients sous INVEGA TRINZA®, quelle que soit la posologie, au cours de la phase à double insu de l'étude de non-infériorité) étaient le gain de poids, l'anxiété et la nasopharyngite.

Le profil d'innocuité global d'INVEGA TRINZA® était similaire à celui observé avec le palmitate de palipéridone en suspension injectable administré une fois par mois.

#### Arrêt du traitement en raison d'événements indésirables

Pendant la phase à double insu de l'étude sur la prévention des rechutes à long terme, les événements indésirables observés ont entraîné l'arrêt du traitement chez un sujet recevant le placebo (0,3 %), mais pas chez les sujets traités par INVEGA TRINZA®.

Pendant la phase à double insu de l'essai de non-infériorité, 3 % des sujets traités par INVEGA TRINZA® et 2,5 % des sujets traités par le palmitate de palipéridone administré 1 fois par mois ont cessé le traitement en raison d'événements indésirables.

#### Événements indésirables souvent observés dans l'étude sur la prévention des rechutes

Le Tableau 1.5 énumère les événements indésirables signalés chez  $\geq 2$  % des patients de l'étude sur la prévention des rechutes à long terme, indépendamment du groupe de traitement.

**Tableau 1.5 : Événements indésirables survenus en cours de traitement chez au moins 2 % des sujets de l'étude sur la prévention des rechutes à long terme pendant la phase ouverte et à double insu**

Classe de systèmes-organes Terme extrait du dictionnaire	Phase ouverte	Phase à double insu	
	Palmitate de palipéridone <sup>a</sup> (n = 506) %	Placebo (n = 145) %	INVEGA TRINZA® (n = 160) %
<b>Nombre total des sujets ayant présenté un événement indésirable</b>	65	58	62
<b>Affections psychiatriques</b>	29	32	19
Anxiété	9	11	8
Insomnie	10	12	7
Agitation	2	2	1
Schizophrénie	3	10	1
Trouble psychotique	3	0	1
Idées suicidaires	3	2	0
<b>Infections et infestations</b>	10	11	18
Nasopharyngite	3	1	6
Infection des voies respiratoires supérieures	2	2	4
Infection urinaire	< 1	1	3
Grippe	1	2	2
<b>Investigations</b>	14	17	17
Gain pondéral	10	3	9
Augmentation du glucose sanguin	0	2	2
Perte pondérale	2	8	1
<b>Affections du système nerveux</b>	19	7	16
Céphalée	7	4	9
Akathisie	3	1	4
Somnolence	3	0	1
Tremblements	2	0	1
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	17	4	7
Douleur au point d'injection	9	0	1
Fatigue	3	0	1
Gonflement au site d'injection	2	0	1
Irritabilité	1	2	1
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	3	3	4
Toux	1	2	3
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	1	6	3
Diminution de l'appétit	0	2	1
Hyperglycémie	0	3	0
<b>Affections gastro-intestinales</b>			
Nausées	2	0	1

Remarque : La fréquence repose sur le nombre de sujets présentant au moins un événement indésirable, mais pas sur le nombre d'événements. Les événements indésirables sont classifiés d'après la version 16.0 de MedDRA.

<sup>a</sup> Durant la phase ouverte, les sujets ont reçu plusieurs doses d'INVEGA SUSTENNA® suivies d'une dose unique d'INVEGA TRINZA® avant la randomisation dans le groupe placebo ou INVEGA TRINZA® durant la phase subséquente à double insu.

Le Tableau 1.6 présente les fréquences des événements indésirables qui ont été signalés pendant l'étude de non-infériorité et qui sont survenus chez au moins 2 % des sujets, indépendamment du groupe de traitement. Parmi les événements indésirables survenus en cours de traitement, aucun ne s'est produit plus souvent dans un groupe que dans l'autre (c.-à-d., différence  $\geq 2$  % entre les groupes).

**Tableau 1.6 : Événements indésirables survenus en cours de traitement chez au moins 2 % des sujets de l'étude de non-infériorité**

Classe de systèmes-organes Terme extrait du dictionnaire	Phase ouverte	Phase à double insu	
	INVEGA SUSTENNA® (n = 1 429) (%)	INVEGA TRINZA® (n = 504) (%)	INVEGA SUSTENNA® (n = 512) (%)
<b>Nombre total des sujets ayant présenté un événement indésirable</b>	59	68	66
<b>Investigations</b>	10	28	30
Gain pondéral	4	21	21
Perte pondérale	1	3	3
<b>Affections psychiatriques</b>	23	18	17
Anxiété	6	5	5
Schizophrénie	3	4	3
Insomnie	7	3	5
Dépression	1	2	1
<b>Infections et infestations</b>	12	16	16
Nasopharyngite	5	7	6
<b>Affections du système nerveux</b>	18	13	13
Akathisie	6	4	3
Céphalée	3	4	5
Somnolence	2	1	1
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	15	10	7
Induration au point d'injection	3	3	1
Douleur au point d'injection	9	2	3
Fatigue	1	2	1
<b>Affections gastro-intestinales</b>	10	10	8
Diarrhée	1	2	1
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	3	4	4
Hyperglycémie	< 1	1	2
<b>Affections vasculaires</b>	2	4	2
Hypertension	1	2	1

Remarque : La fréquence repose sur le nombre de sujets présentant au moins un événement indésirable, mais pas sur le nombre d'événements. Les événements indésirables sont classifiés d'après la version 17.1 de MedDRA.

Les événements indésirables suivants ont été signalés chez au moins 2 % des sujets de l'étude de phase I et signalés dans le groupe INVEGA TRINZA® au moins aussi fréquemment que dans le groupe placebo dans l'étude de Phase III :

Affections oculaires : conjonctivite

Affections gastro-intestinales : douleur abdominale, douleur abdominale supérieure

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : dorsalgie, extrémité douloureuse, douleur oropharyngée

#### Caractéristiques démographiques

L'examen des sous-groupes de la population ayant pris part à l'étude sur la prévention des rechutes à long terme et à l'étude de non-infériorité n'a mis en évidence aucune différence relative à l'innocuité qui soit basée uniquement sur l'âge, le sexe ou l'origine ethnique. Toutefois, les sujets âgés de 65 ans ou plus étaient peu nombreux.

### Symptômes extrapyramidaux (SEP)

Les données de l'essai sur la prévention des rechutes à long terme et de l'essai de non-infériorité ont fourni des renseignements sur les SEP. Plusieurs méthodes ont été utilisées pour mesurer les SEP : 1) le score global à l'échelle SAS (*Simpson-Angus Rating Scale*), qui fait une évaluation générale du parkinsonisme, 2) le score global d'évaluation clinique à l'échelle BARS (*Barnes Akathisia Rating Scale*), qui évalue l'akathisie, 3) les scores à l'échelle AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*), qui évaluent la dyskinésie, 4) l'emploi de médicaments anticholinergiques pour traiter les SEP (Tableau 1.7 et Tableau 1.9) et 5) l'incidence de cas de SEP signalés spontanément (Tableau 1.8 et Tableau 1.10).

**Tableau 1.7 : Symptômes extrapyramidaux (SEP) évalués par l'incidence aux échelles d'évaluation et l'emploi de médicaments anticholinergiques – Étude sur la prévention des rechutes à long terme**

Échelle	Pourcentage de sujets		
	Phase ouverte Palmitate de palipéridone <sup>a</sup> (n = 506) (%)	Placebo (n = 145) (%)	Phase à double insu INVEGA TRINZA <sup>®</sup> (n = 160) (%)
Parkinsonisme <sup>b</sup>	6	3	6
Akathisie <sup>c</sup>	3	1	4
Dyskinésie <sup>d</sup>	1	3	3
Emploi de médicaments anticholinergiques <sup>e</sup>	11	9	11

<sup>a</sup> Pendant la phase ouverte, les sujets ont reçu plusieurs doses de palmitate de palipéridone en suspension injectable à libération prolongée administré une fois par mois, suivies d'une dose unique d'INVEGA TRINZA<sup>®</sup>.

<sup>b</sup> Parkinsonisme : pourcentage de sujets ayant un score global à l'échelle SAS > 0,3 à quelque moment que ce soit (le score global étant défini comme la somme totale des items divisée par le nombre d'items).

<sup>c</sup> Akathisie : pourcentage de sujets ayant un score global à l'échelle BARS ≥ 2 à quelque moment que ce soit.

<sup>d</sup> Dyskinésie : pourcentage de sujets ayant un score ≥ 3 à l'un des sept premiers items ou un score ≥ 2 à au moins deux des sept premiers items de l'échelle AIMS à quelque moment que ce soit.

<sup>e</sup> Pourcentage de sujets ayant reçu des médicaments anticholinergiques pour le traitement des SEP.

**Tableau 1.8 : Événements indésirables liés aux symptômes extrapyramidaux (SEP)  
Étude sur la prévention des rechutes à long terme**

Groupe de SEP	Pourcentage de sujets		
	Phase ouverte Palmitate de palipéridone <sup>a</sup> (n = 506) (%)	Placebo (n = 145) (%)	Phase à double insu INVEGA TRINZA <sup>®</sup> (n = 160) (%)
Pourcentage de l'ensemble des sujets ayant eu des événements indésirables liés aux SEP	10	3	8
Parkinsonisme	4	0	4
Hyperkinésie	5	2	5
Tremblements	2	0	1
Dyskinésie	< 1	1	1
Dystonie	1	0	1

<sup>a</sup> Pendant la phase ouverte, les sujets ont reçu plusieurs doses de palmitate de palipéridone en suspension injectable à libération prolongée administré une fois par mois, suivies d'une dose unique d'INVEGA TRINZA<sup>®</sup>.

Le groupe parkinsonisme comprend : rigidité pallidale, écoulement de bave, trouble extrapyramidal, hypokinésie, rigidité musculaire, tension musculaire, raideur musculosquelettique, parkinsonisme.

Le groupe hyperkinésie comprend : akathisie, impatience psychomotrice.

Le groupe dystonie comprend : blépharospasme, dystonie, spasmes musculaires.

**Tableau 1.9 : Symptômes extrapyramidaux (SEP) évalués par l'incidence aux échelles d'évaluation et l'emploi de médicaments anticholinergiques – Étude de non-infériorité**

Échelle	Pourcentage de sujets		
	Phase ouverte INVEGA SUSTENNA <sup>®a</sup> (n = 1 429) (%)	INVEGA SUSTENNA <sup>®</sup> (n = 512) (%)	Phase à double insu INVEGA TRINZA <sup>®</sup> (n = 504) (%)
Parkinsonisme <sup>b</sup>	4	3	3
Akathisie <sup>c</sup>	3	4	4
Dyskinésie <sup>d</sup>	1	1	1
Emploi de médicaments anticholinergiques <sup>e</sup>	18	16	18

<sup>a</sup> Pendant la phase ouverte, les sujets ont reçu plusieurs doses de palmitate de palipéridone en suspension injectable à libération prolongée administré une fois par mois.

<sup>b</sup> Parkinsonisme : pourcentage de sujets ayant un score global à l'échelle SAS > 0,3 à quelque moment que ce soit (le score global étant défini comme la somme totale des items divisée par le nombre d'items).

<sup>c</sup> Akathisie : pourcentage de sujets ayant un score global à l'échelle BARS ≥ 2 à quelque moment que ce soit.

<sup>d</sup> Dyskinésie : pourcentage de sujets ayant un score ≥ 3 à l'un des sept premiers items ou un score ≥ 2 à au moins deux des sept premiers items de l'échelle AIMS à quelque moment que ce soit.

<sup>e</sup> Pourcentage de sujets ayant reçu des médicaments anticholinergiques pour le traitement des SEP.

**Tableau 1.10 : Événements liés aux symptômes extrapyramidaux (SEP)  
Étude de non-infériorité**

Groupe de SEP	Pourcentage de sujets		
	Phase ouverte INVEGA SUSTENNA <sup>®a</sup> (n = 1 429) (%)	INVEGA SUSTENNA <sup>®</sup> (n = 512) (%)	Phase à double insu INVEGA TRINZA <sup>®</sup> (n = 504) (%)
Pourcentage de l'ensemble des sujets ayant eu des événements indésirables liés aux SEP	13	7	8
Parkinsonisme	5	3	3
Hyperkinésie	7	3	4
Tremblements	2	1	2
Dyskinésie	1	1	1
Dystonie	< 1	1	0

<sup>a</sup> Pendant la phase ouverte, les sujets ont reçu plusieurs doses de palmitate de palipéridone en suspension injectable à libération prolongée administré une fois par mois.

Le groupe parkinsonisme comprend : rigidité pallidale, écoulement de bave, trouble extrapyramidal, hypokinésie, rigidité musculaire, tension musculaire, raideur musculosquelettique, parkinsonisme, bradykinésie, hypertonie, démarche parkinsonienne, akinésie, faciès figé, rigidité de la nuque

Le groupe hyperkinésie comprend : akathisie, impatience psychomotrice, syndrome des jambes sans repos

Le groupe dystonie comprend : dystonie, spasmes musculaires, crise oculogyre, torticollis

Le groupe dyskinésie comprend : dyskinésie, dyskinésie tardive, contractions fasciculaires, myotonie, trismus

### Poids

Dans l'essai sur la prévention des rechutes à long terme, des augmentations anormales du poids corporel  $\geq 7\%$  entre le début et la fin de la phase à double insu ont été signalées chez 15 sujets (10 %) dans le groupe ayant reçu INVEGA TRINZA<sup>®</sup> et chez 1 sujet (1 %) du groupe placebo. À l'inverse, des diminutions anormales du poids corporel  $\geq 7\%$  entre le début et la fin de la phase à double insu ont été signalées chez 2 sujets (1 %) dans le groupe ayant reçu INVEGA TRINZA<sup>®</sup> et chez 12 sujets (8 %) dans le groupe placebo. Les variations moyennes du poids corporel entre le début et la fin de la phase à double insu était de 0,94 kg et -1,28 kg (indiquant une diminution) pour les groupes INVEGA TRINZA<sup>®</sup> et placebo, respectivement.

Dans l'étude de non-infériorité, 75 sujets (15 %) du groupe INVEGA TRINZA<sup>®</sup> et 81 sujets (16 %) du groupe INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> ont présenté une augmentation anormale du poids corporel ( $\geq 7\%$ ) entre le début et la fin de la phase à double insu. À l'inverse, des diminutions anormales du poids corporel ( $\geq 7\%$ ) entre le début et la fin de la phase à double insu ont été signalées chez 37 sujets (7 %) dans le groupe ayant reçu INVEGA TRINZA<sup>®</sup> et chez 21 sujets (4 %) dans le groupe ayant reçu INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>. Les augmentations moyennes du poids corporel entre le début et la fin de la phase à double insu étaient de 1,10 kg et 1,46 kg pour les groupes INVEGA TRINZA<sup>®</sup> et INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>, respectivement.

### Évaluation de la douleur et réactions locales au site d'injection

**Évaluations du site d'injection par l'investigateur.** D'après les évaluations du site d'injection par l'investigateur, la rougeur et l'enflure ont été observées chez 2 % ou moins des sujets des groupes INVEGA TRINZA® et placebo à chaque point d'évaluation pendant la phase à double insu de l'étude sur la prévention des rechutes à long terme, et étaient d'intensité légère. Aucun cas d'induration n'a été signalé dans l'un ou l'autre groupe pendant la phase à double insu.

Dans le cadre de l'étude de non-infériorité, l'induration, la rougeur et l'enflure ont été observées chez ≤ 5 % des sujets des deux groupes et étaient pour la plupart d'intensité légère. L'intensité de l'induration, de la rougeur et de l'enflure était généralement similaire dans les groupes INVEGA TRINZA® et INVEGA SUSTENNA® au fil du temps.

**Évaluations de la douleur au point d'injection par les sujets.** Pendant la phase à double insu, les évaluations de la douleur au point d'injection par les sujets étaient similaires pour les groupes placebo et INVEGA TRINZA® dans le cadre de l'étude sur la prévention des rechutes à long terme, et similaires pour les groupes INVEGA SUSTENNA® et INVEGA TRINZA® dans le cadre de l'étude de non-infériorité.

Les évaluations de la douleur au point d'injection par les sujets dans le cadre de l'étude de phase I à dose unique ont permis de déterminer l'évolution temporelle de la douleur au point d'injection. La douleur résiduelle au point d'injection était maximale 1 ou 6 heures après l'injection, et avait tendance à diminuer 3 jours après l'injection. Les injections douloureuses dans le muscle deltoïde étaient quantitativement plus importantes que celles dans le muscle fessier, mais la plupart des scores de douleur étaient inférieurs à 10 mm sur une échelle de 100 mm.

**Effets indésirables au site d'injection.** Pendant les phases à double insu de l'étude sur la prévention des rechutes à long terme et de l'étude de non-infériorité, aucun des événements indésirables au site d'injection survenus en cours de traitement et évocateurs de réactions locales au point d'injection n'a été d'intensité importante, grave, ou n'a mené à l'abandon du traitement.

Après l'injection d'INVEGA TRINZA® dans le cadre de l'étude de phase I à dose unique, tous les événements indésirables au site d'injection survenus en cours de traitement ont été d'intensité légère ou modérée et non graves, sauf pour un sujet qui a présenté une douleur intense dans la région du deltoïde; aucun sujet n'a abandonné le traitement en raison de l'injection d'INVEGA TRINZA®.

### Constipation

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

### **Effets indésirables signalés avec INVEGA SUSTENNA®**

Les événements indésirables additionnels ci-dessous ont été signalés chez les sujets atteints de schizophrénie ayant participé à des essais cliniques menés sur INVEGA SUSTENNA® (palmitate de palipéridone en suspension injectable à libération prolongée administré une fois par mois).

**Affections hématologiques et du système lymphatique :** augmentation du taux d'éosinophiles, diminution du nombre de globules blancs

**Affections cardiaques :** bloc auriculoventriculaire, bloc auriculoventriculaire du premier degré, bloc de branche, trouble de la conduction, électrocardiogramme anormal, palpitations, tachycardie

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

**Affections endocriniennes** : glycosurie, hyperprolactinémie

**Affections oculaires** : anomalie des mouvements oculaires, révulsion oculaire, gonflement oculaire, glaucome, augmentation du larmoiement, crise oculogyre, hyperémie oculaire, photophobie, vision trouble

**Affections gastro-intestinales** : chéillite, constipation, bouche sèche, dysphagie, incontinence fécale, fécalome, langue gonflée, douleur dentaire

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : diminution de la température corporelle, augmentation de la température corporelle, frissons, syndrome de sevrage médicamenteux, œdème du visage, anomalie de la marche, induration, réactions au site d'injection (comprend extravasation au point d'injection, inflammation au site d'injection, nodule au site d'injection), douleur, soif

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

**Affections du système immunitaire** : hypersensibilité

**Infections et infestations** : acarodermatite, cellulite, otite, infection oculaire, pneumonie, sinusite, abcès sous-cutané, amygdalite, onychomycose, infection des voies respiratoires

**Investigations** : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la cholestérolémie

**Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** : lacération cutanée

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : anorexie, hyperinsulinémie, polydypsie

**Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : dorsalgie, raideur articulaire, enflure des articulations, rigidité musculaire, spasmes musculaires, tension musculaire, contractions fasciculaires, faiblesse musculaire, myalgie, rigidité de la nuque, extrémité douloureuse, posture anormale, rhabdomyolyse

**Affections du système nerveux** : bradykinésie, trouble de l'équilibre, ischémie cérébrale, convulsions, coordination anormale, baisse du niveau de conscience, coma diabétique, troubles de l'attention, étourdissements, étourdissements orthostatiques, dysarthrie, titubation céphalique, hypertonie, léthargie, perte de conscience, syndrome malin des neuroleptiques, dystonie oromandibulaire, paresthésie, hyperactivité psychomotrice, syncope, dyskinésie tardive, aucune réaction aux stimuli

**Affections psychiatriques** : anorgasmie, diminution de l'affectivité, état confusionnel, hallucinations auditives, diminution de la libido, nervosité, cauchemar, impatience psychomotrice, tension

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

**Affections des organes de reproduction et du sein** : gêne mammaire, trouble de l'éjaculation, pertes vaginales

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : dyspnée, douleur pharyngolaryngée,



congestion pulmonaire, congestion des voies respiratoires, respiration sifflante

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

**Affections vasculaires :** bouffées vasomotrices, hypotension orthostatique

**Effets indésirables signalés avec la palipéridone administrée par voie orale**

Les événements indésirables additionnels énumérés ci-dessous sont ceux signalés avec la palipéridone administrée par voie orale :

**Affections cardiaques :** bloc de branche gauche, arythmie sinusale

**Affections oculaires :** sécheresse oculaire

**Affections gastro-intestinales :** dyspepsie, flatulence, occlusion intestinale, occlusion de l'intestin grêle

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** œdème, pyrexie

**Affections du système immunitaire :** réaction anaphylactique

**Infections et infestations :** rhinite, infection virale

**Investigations :** augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, augmentation de la tension artérielle, intervalle QT corrigé prolongé à l'électrocardiogramme, onde T anormale à l'électrocardiogramme, augmentation de la fréquence cardiaque, augmentation du peptide C-insuline

**Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** arthralgie, cervicalgie, douleur de l'épaule, torticolis, trismus

**Affections du système nerveux :** rigidité pallidale, convulsion grand mal, démarche parkinsonienne, accident ischémique transitoire

**Affections psychiatriques :** agressivité, troubles du sommeil

**Affections des organes de reproduction et du sein :** engorgement mammaire, augmentation du volume des seins, sensibilité mammaire, éjaculation rétrograde

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** dysphonie, hyperventilation, pneumonie par aspiration

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** éruption papuleuse

**Affections vasculaires :** ischémie

**Effets indésirables signalés avec la rispéridone**

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, ainsi qu'à celui de la rispéridone. En plus des effets indésirables susmentionnés, les effets indésirables

indiqués ci-après ont été observés avec l'utilisation de la rispéridone et sont susceptibles de se produire à la fois avec la préparation orale et la préparation injectable de la rispéridone.

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : râles

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** (observés avec la préparation injectable de la rispéridone) : kyste au site d'injection, nécrose au site d'injection, ulcération au site d'injection

Voir aussi **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation, Renseignements sur l'innocuité signalés au sujet de la rispéridone.**

## 8.2 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Les événements indésirables suivants sont survenus chez < 2 % des sujets traités par INVEGA TRINZA® dans les trois essais cliniques, et survenus dans le groupe INVEGA TRINZA® au moins aussi fréquemment que dans le groupe placebo dans l'étude de Phase III et ont été signalés chez au moins 3 sujets du groupe INVEGA TRINZA® durant les trois essais cliniques. Tous les événements établis comme événements indésirables pouvant être liés au médicament sont inclus. De plus, ont également été inclus tous les événements médicalement ou cliniquement significatifs, particulièrement ceux susceptibles d'être utiles au prescripteur ou présentant une vraisemblance pharmacologique.

**Affections hématologiques et du système lymphatique** : anémie

**Affections cardiaques** : bradycardie, syndrome de tachycardie en posture orthostatique, bradycardie sinusale, tachycardie sinusale, extrasystoles ventriculaires

**Affections gastro-intestinales** : gêne abdominale, caries dentaires, gastrite, hypersécrétion salivaire, vomissements

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : asthénie, gêne thoracique, douleur thoracique, érythème au site d'injection, masse au site d'injection, malaise, œdème périphérique

**Affections hépatobiliaires** : anomalies de la fonction hépatique, stéatose hépatique

**Infections et infestations** : bronchite, cystite, gastroentérite, gingivite, herpès simplex, pharyngite, pneumonie, abcès dentaire, infection virale

**Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** : contusion, excoriation, chute

**Investigations** : augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, augmentation du lactate déshydrogénase sanguine, augmentation de la tension artérielle diastolique, augmentation de la tension artérielle systolique, augmentation de la triglycéridémie, intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme, augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles, augmentation du nombre de globules blancs

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : diabète, goutte, hyperlipidémie, augmentation de l'appétit, diabète de type 2

**Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : rigidité musculaire, spasmes musculaires, tension musculaire, douleur musculosquelettique, raideur musculosquelettique, myalgie, arthrose, tendinite

**Affections du système nerveux** : rigidité pallidale, écoulement de bave, dystonie, hypoesthésie, migraine, parkinsonisme, mauvaise qualité du sommeil, sciatique, sédation

**Affections psychiatriques** : agressivité, idées délirantes, humeur dépressive, irritabilité, diminution de la libido, paranoïa, symptôme psychiatrique, troubles du sommeil, tentative de suicide

**Affections des organes de reproduction et du sein** : aménorrhée, douleur mammaire, dysfonction érectile, galactorrhée, gynécomastie, trouble menstruel, menstruations irrégulières, dysfonction sexuelle

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : épistaxis, congestion nasale, rhinite allergique

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : pellicules, dermatite de contact, eczéma, prurit, éruption cutanée

**Affections vasculaires** : hématome, hypotension, hypotension orthostatique

### **8.3 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives**

D'après les variations moyennes entre le début et la fin et l'occurrence de valeurs nettement anormales survenues en cours de traitement chez certains sujets ainsi que des cas d'événements indésirables liés à des résultats anormaux, les effets d'INVEGA TRINZA® sur les résultats aux épreuves biologiques et hématologiques de laboratoire n'ont montré aucune différence cliniquement pertinente par rapport au groupe placebo ou au groupe INVEGA SUSTENNA®, que ce soit dans l'étude sur la prévention des rechutes ou dans l'étude de non-infériorité.

Durant la phase à double insu contrôlée par placebo de l'essai sur la prévention à long terme des rechutes, des hausses des taux de prolactine au-dessus des valeurs de référence (> 13,13 ng/mL chez les hommes et > 26,72 ng/mL chez les femmes) ont été notées dans une proportion plus élevée chez les hommes et les femmes du groupe INVEGA TRINZA® en comparaison au groupe placebo (9 % contre 3 % et 5 % contre 3 %, respectivement). Dans le groupe INVEGA TRINZA®, la variation moyenne entre le début et la fin de la phase à double insu était de +2,90 ng/mL pour les hommes (contre -10,26 ng/mL dans le groupe placebo) et de +7,48 ng/mL pour les femmes (contre -32,93 ng/mL dans le groupe placebo). Une femme (2,4 %) du groupe INVEGA TRINZA® a eu un effet indésirable d'aménorrhée alors qu'aucun effet indésirable potentiellement lié à la prolactine n'a été observé parmi les femmes du groupe placebo. Il n'y a eu aucun effet indésirable potentiellement lié à la prolactine parmi les hommes dans chacun des groupes. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme**.

### **8.4 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation**

Les événements indésirables nouvellement identifiés comme des effets indésirables médicamenteux (EIM) dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation de la palipéridone sont

énumérés au Tableau 1.11. Dans le Tableau 1.11, les EIM sont présentés par catégories de fréquence basées sur des taux de déclaration spontanée 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
Fréquence inconnue	Les données disponibles ne permettent pas de faire une estimation.

**Tableau 1.11 : Effets indésirables identifiés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation de la palipéridone, par catégories de fréquence estimée à partir des déclarations spontanées concernant la palipéridone**

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
<i>Très rare</i>	Thrombopénie
<b>Affections cardiaques</b>	
<i>Très rare</i>	Fibrillation auriculaire
<b>Affections endocriniennes</b>	
<i>Fréquence inconnue</i>	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
<b>Affections oculaires</b>	
<i>Fréquence inconnue</i>	Syndrome de l'iris hypotonique (peropératoire)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
<i>Très rare</i>	Pancréatite
<i>Très rare</i>	Iléus
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
<i>Très rare</i>	Hypothermie, abcès au point d'injection, cellulite au point d'injection, hématome au point d'injection
<i>Fréquence inconnue</i>	Kyste au point d'injection, nécrose au point d'injection, ulcération au point d'injection
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
<i>Fréquence inconnue</i>	Jaunisse
<b>Troubles du système immunitaire</b>	
<i>Rare</i>	Hypersensibilité (y compris de très rares épisodes d'angio-œdème, d'anaphylaxie et de choc anaphylactique)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
<i>Très rare</i>	Acidocétose diabétique, hypoglycémie
<i>Fréquence inconnue</i>	Intoxication hydrique
<b>Affections du système nerveux</b>	
<i>Très rare</i>	Dysgueusie
<b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b>	
<i>Très rare</i>	Syndrome de sevrage médicamenteux chez les nouveau-nés
<b>Affections psychiatriques</b>	
<i>Très rare</i>	Catatonie, manie
<b>Affections rénales et urinaires</b>	
<i>Très rare</i>	Rétention urinaire
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
<i>Très rare</i>	Priapisme

<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
<i>Très rare</i>	Syndrome d'apnée du sommeil
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
<i>Rare</i>	Angio-œdème
<i>Très rare</i>	Alopécie
<i>Fréquence inconnue</i>	Syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique
<b>Affections vasculaires</b>	
<i>Très rare</i>	Embolie pulmonaire, thrombose veineuse

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

Les antipsychotiques atypiques, comme la palipéridone, ont été associés à des cas d'apnée du sommeil, avec ou sans gain de poids concomitant. INVEGA TRINZA® doit être prescrit avec prudence chez les patients ayant des antécédents ou étant à risque d'apnée du sommeil.

Des risques de somnambulisme et de troubles de l'alimentation liés au sommeil ont été associés à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques, dont INVEGA TRINZA®.

### Hypersensibilité

De très rares cas d'hypersensibilité grave (p. ex. anaphylaxie, angio-œdème, choc anaphylactique) ont été signalés spontanément à la suite de l'utilisation de palipéridone injectable administrée 1 fois par mois chez certains patients. Les symptômes anaphylactiques comprennent l'éruption cutanée, l'urticaire, l'œdème périphérique, l'enflure de l'œil, de la langue et du visage, l'hyperhidrose, la dyspnée et l'hypotension. On ignore combien de ces patients avaient précédemment toléré la rispéridone orale ou la palipéridone orale. Toutefois, des réactions de type anaphylactique sont survenues après administration de palipéridone injectable chez des patients qui avaient précédemment toléré la rispéridone orale ou la palipéridone orale (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Hypersensibilité** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### 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 TRINZA® diffèrent considérablement de ceux des préparations orales de rispéridone à libération immédiate et de la rispéridone injectable à longue durée d'action (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 relatifs à l'innocuité de la rispéridone administrée par voie orale et par injection à longue durée d'action qui ont été tirés des essais cliniques et des données de pharmacovigilance après commercialisation et qui pourraient s'appliquer à INVEGA TRINZA® se trouvent dans les renseignements thérapeutiques de la rispéridone, ainsi qu'à la section **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Effets indésirables signalés avec la rispéridone**.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicament-médicament

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

Étant donné que le palmitate de palipéridone est hydrolysé en palipéridone (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**), les résultats des études menées sur la palipéridone par voie orale doivent être pris en compte lors de l'évaluation du risque d'interactions entre médicaments.

À des concentrations cliniquement pertinentes, la palipéridone n'a eu aucun effet inhibiteur ou seulement un effet inhibiteur marginal sur les principales 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.

INVEGA TRINZA® n'a pas fait l'objet d'études spécifiques portant sur les interactions médicamenteuses. Les renseignements qui suivent ont été obtenus à partir des études menées sur la palipéridone par voie orale.

#### Effets potentiels d'INVEGA TRINZA® 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 sensiblement 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.

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 TRINZA® 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, Appareil cardiovasculaire**), il se peut qu'un effet additif soit observé lors de l'administration d'INVEGA TRINZA® avec d'autres agents thérapeutiques qui présentent ce risque.

La co-administration des comprimés oraux de palipéridone à libération prolongée à l'état d'équilibre (12 mg, une fois par jour) avec les comprimés de divalproex sodique à libération prolongée (de 500 mg à 2 000 mg, une fois par jour) n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du valproate.

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

#### Effets potentiels d'autres médicaments sur INVEGA TRINZA®

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**).

Une analyse pharmacocinétique de population réalisée à partir d'une étude sur les comprimés oraux de palipéridone à libération prolongée dans le but d'évaluer l'influence d'un modèle de phénotype CYP2D6 sur l'exposition a révélé qu'aucun ajustement de la dose de palipéridone n'était nécessaire.

Dans une étude évaluant les interactions chez des sujets sains auxquels des comprimés oraux de palipéridone à libération prolongée ont été administrés une fois par jour en concomitance avec de la paroxétine, un puissant inhibiteur du CYP2D6, aucun effet de pertinence clinique n'a été observé sur la pharmacocinétique de la palipéridone.

#### *Carbamazépine et autres inducteurs enzymatiques puissants du CYP3A4*

La co-administration de comprimés oraux de palipéridone à libération prolongée 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 de paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été élucidés.

Quand on instaure un traitement par la carbamazépine, on doit réévaluer la dose d'INVEGA TRINZA® et l'augmenter en cas de besoin. Inversement, lorsqu'on arrête le traitement par la carbamazépine, on doit réévaluer la dose d'INVEGA TRINZA® et la réduire si nécessaire. Il faut tenir compte du fait qu'INVEGA TRINZA® est un produit à longue durée d'action. Jusqu'à ce que des données plus complètes soient disponibles, on doit étendre ces recommandations aux autres inducteurs puissants du CYP3A4 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.

La co-administration d'une dose unique de palipéridone à libération prolongée en comprimés oraux à 12 mg avec des comprimés de divalproex sodique à libération prolongée (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, résultant probablement d'une absorption orale accrue. Comme aucun effet significatif n'a été observé sur la clairance systémique, aucune interaction cliniquement significative n'est attendue entre les comprimés de divalproex sodique à libération prolongée et la suspension injectable INVEGA TRINZA® à libération prolongée. Cette interaction n'a pas été étudiée avec INVEGA TRINZA®.



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

#### Utilisation concomitante avec le furosémide

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières** pour des renseignements concernant la mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence recevant du furosémide en concomitance avec de la rispéridone.

#### Utilisation concomitante d'INVEGA TRINZA® et de rispéridone ou de la palipéridone orale

Il n'y a pas de données d'innocuité recueillies systématiquement dans le but d'étudier spécifiquement l'administration concomitante d'INVEGA TRINZA® et de rispéridone, de palipéridone orale 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 TRINZA® et de rispéridone ou de palipéridone orale.

#### Utilisation concomitante d'INVEGA TRINZA® et de psychostimulants

L'utilisation concomitante de psychostimulants (p. ex. méthylphénidate) et de palipéridone peut entraîner la survenue de symptômes extrapyramidaux en cas d'ajustement de l'un ou des deux traitements (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux**).

### **9.2 Interactions médicament-aliment**

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

### **9.3 Interactions médicament-plante médicinale**

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

### **9.4 Interactions médicament-examens de laboratoire**

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

### **9.5 Interactions médicament-mode de vie**

#### 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 tabac, un inducteur du CYP1A2, 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 statistiquement significative entre les fumeurs et les non-fumeurs.

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

### **10.1 Mode d'action**

Le palmitate de palipéridone est hydrolysé en palipéridone (voir **Pharmacocinétique**). Tout 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 un effet antagoniste s'exerçant à la fois sur les récepteurs dopaminergiques de type 2 (D<sub>2</sub>) et sur les récepteurs sérotoninergiques de type 2

(5-HT<sub>2A</sub>). L'inhibition de récepteurs autres que les récepteurs D<sub>2</sub> et 5-HT<sub>2A</sub> pourrait expliquer certains autres effets de la palipéridone.

## 10.2 Pharmacodynamie

La palipéridone est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> à action centrale dont l'activité antagoniste s'exerce principalement sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2A</sub>. La palipéridone exerce également un effet antagoniste sur les récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  et sur les récepteurs histaminergiques H<sub>1</sub>. La palipéridone ne présente aucune affinité pour les récepteurs cholinergiques muscariniques ni pour les récepteurs adrénergiques  $\beta_1$  ou  $\beta_2$ .

L'activité pharmacologique des énantiomères (+) et (-) de la palipéridone est quantitativement et qualitativement similaire.

### Pharmacodynamie préclinique

Le palmitate de palipéridone injecté par voie intramusculaire est converti en palipéridone, l'exposition systémique au palmitate de palipéridone étant minime chez l'être humain comme chez les animaux. Les effets systémiques après l'administration intramusculaire du palmitate de palipéridone sont médiés par la palipéridone.

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 voisines. *In vitro*, la palipéridone et la rispéridone ont 1) partagé pratiquement la même affinité de liaison pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, D<sub>2</sub>,  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ , 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<sub>2A</sub> lorsqu'on la compare à la clozapine, et une affinité environ 120 fois supérieure comparativement à l'halopéridol. Son affinité pour les récepteurs D<sub>2</sub> 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 diffère de la clozapine et de l'halopéridol par la pente extrêmement douce de sa courbe d'occupation des sites de liaison des récepteurs D<sub>2</sub> 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 cardiorhéologiques. Après 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. Ces effets étaient principalement une augmentation de la fréquence cardiaque, une baisse de la tension artérielle et des changements au niveau des 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.

### 10.3 Pharmacocinétique

Après administration intramusculaire de palmitate de palipéridone, l'exposition au promédicament non hydrolysé est très faible, tandis qu'une libération prolongée de palipéridone, pendant au moins un mois, est observée chez l'être humain et chez toutes les espèces animales testées. Des modèles animaux non cliniques ont également été utilisés pour simuler les conséquences d'une administration partielle par inadvertance dans une veine ou dans un tissu adipeux. Après une administration intraveineuse, aucune libération instantanée de la dose entière de palipéridone n'a été observée; la libération a été prolongée. L'injection dans la couche adipeuse sous-cutanée a produit un profil similaire, mais les concentrations plasmatiques de palipéridone ont été plus faibles que celles observées après l'administration intramusculaire.

Après l'injection intramusculaire, le palmitate de palipéridone forme un agglomérat de nanoparticules. Il y a dissociation du produit, vraisemblablement par hydrolyse, dans les cellules musculaires entourant ce dépôt. Après hydrolyse, la palipéridone pénètre dans la grande circulation, tandis que la fraction palmitate est probablement oxydée dans les cellules musculaires.

La palipéridone a montré une stéréosélectivité liée à l'espèce en matière de disposition et de liaison aux protéines plasmatiques. L'énantiomère (-) était plus abondant que l'énantiomère (+) dans le plasma des animaux de laboratoire, mais pas chez l'être humain. Chez la souris et le rat, la part de l'énantiomère (+) était plus importante dans la fraction libre de la palipéridone, tandis que chez le chien et l'être humain, la fraction libre comportait plus d'énantiomère (-).

Il a été démontré que la palipéridone diffusait dans des régions du cerveau où la densité des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et D<sub>2</sub> est plus élevée, et atteignait 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 également 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.

#### Absorption et distribution

En raison de son hydrosolubilité extrêmement faible, la préparation de palmitate de palipéridone administrée tous les trois mois se dissout lentement après son injection intramusculaire avant d'être hydrolysée en palipéridone et absorbée dans la grande circulation. La libération du médicament débute au plus tôt le jour 1 et peut durer jusqu'à 18 mois.

Après l'administration d'une seule dose d'INVEGA TRINZA® (palmitate de palipéridone) par voie intramusculaire, les concentrations plasmatiques de palipéridone augmentent graduellement pour atteindre leur maximum à un T<sub>max</sub> médian compris entre 24 et 34 jours. Après l'administration d'une dose unique d'INVEGA TRINZA® à 450 mg dans le muscle deltoïde, la C<sub>max</sub> médiane chez les patients adultes étaient de 40 ng/mL et la concentration médiane au jour 84 (3 mois) étaient d'environ 15 ng/mL. La demie-vie terminale médiane s'est révélée être d'environ 72 jours. Après 36 semaines d'administration d'INVEGA TRINZA®, la moyenne géométrique du rapport pic/creux s'est révélée être d'environ 1,9.

L'exposition totale à la palipéridone après l'administration d'INVEGA TRINZA® s'est révélée proportionnelle à la dose dans un intervalle posologique de 175 à 525 mg. Le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques du mélange racémique de palipéridone est de 74 %.

Après l'administration d'INVEGA TRINZA®, les énantiomères (+) et (-) de la palipéridone s'interconvertissent, atteignant un rapport ASC (+)/ASC (-) d'environ 1,7 à 1,8.

### **Palmitate de palipéridone en injection à longue durée d'action administrée tous les trois mois par rapport à d'autres préparations de palipéridone**

INVEGA TRINZA® est conçu pour délivrer des concentrations thérapeutiques durables de palipéridone sur une période de trois mois tandis qu'INVEGA SUSTENNA®, le palmitate de palipéridone en suspension injectable administré une fois par mois, est conçu pour délivrer la palipéridone sur une période d'un mois. L'administration d'INVEGA TRINZA® dans le muscle deltoïde à des doses qui sont 3,5 fois plus élevées que la dose correspondante d'INVEGA SUSTENNA®, entraîne une exposition totale systémique à la palipéridone similaire à celle obtenue avec les trois doses mensuelles correspondantes d'INVEGA SUSTENNA®, avec les doses quotidiennes correspondantes de comprimés oraux de palipéridone à libération prolongée. Cependant, l'administration d'INVEGA TRINZA® dans le muscle fessier peut entraîner une exposition plus faible que celle obtenue avec INVEGA TRINZA® administrée dans le muscle deltoïde, et une exposition plus faible que celle obtenue avec les trois doses mensuelles correspondantes d'INVEGA SUSTENNA®, en particulier au cours du troisième mois.

### **Métabolisme et élimination**

Une semaine après l'administration d'une dose orale de 1 mg de palipéridone à libération immédiate marquée au carbone<sup>14</sup> dans une étude menée avec ce médicament, 59 % de la dose 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 aucune ne représentait plus de 10 % de la dose. Les études *in vitro* semblaient indiquer que les isoenzymes CYP2D6 et CYP3A4 pourraient jouer un rôle dans le métabolisme de la palipéridone; par contre, les résultats *in vivo* n'indiquent pas que ce rôle serait significatif. Des analyses pharmacocinétiques de populations n'ont révélé aucune différence décelable entre métaboliseurs lents et rapides des substrats du CYP2D6 quant à la clairance apparente de la palipéridone après son administration par voie orale. Des études *in vitro* réalisées sur des microsomes hépatiques humains ont montré que la palipéridone n'inhibait pas sensiblement les médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450, dont les isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 et CYP3A5.

Des études *in vitro* ont montré que la palipéridone est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et un faible inhibiteur de la P-gp à des concentrations élevées. Aucune donnée *in vivo* n'est disponible et la portée clinique est inconnue.

La demi-vie apparente médiane de la palipéridone après l'administration d'INVEGA TRINZA® dans un intervalle de doses allant de 175 à 525 mg variait de 52 à 74 jours après injections dans le muscle deltoïde et de 69 à 82 jours après injections dans le muscle fessier.

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

**Enfants** : Aucune donnée n'est disponible.

**Personnes âgées** : Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé uniquement en fonction de l'âge. Toutefois, il se peut qu'un ajustement de la dose soit nécessaire en raison d'une baisse de la clairance de la créatinine associée à l'âge (voir **Insuffisance rénale** plus loin et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**Sexe** : Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les hommes et les femmes.

**Origine ethnique** : Une analyse pharmacocinétique de populations tirée d'études menées sur la palipéridone orale n'a mis en évidence aucune différence liée à l'origine ethnique dans la pharmacocinétique de la palipéridone.

**Insuffisance hépatique** : La palipéridone n'est pas métabolisée dans une large mesure au niveau du foie. Bien qu'INVEGA TRINZA® n'ait pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique, aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Dans une étude sur la palipéridone orale 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. La palipéridone n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

**Insuffisance rénale** : INVEGA TRINZA® n'a pas été étudié de manière systématique chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Le devenir d'une dose unique de 3 mg de palipéridone orale à libération prolongée a été étudié 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 moyenne 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), ce qui correspond à une augmentation moyenne de l'exposition ( $ASC_{inf}$ ) par des facteurs respectifs de 1,5, de 2,6 et de 4,8, comparativement aux sujets sains. 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  $\geq$  80 mL/min). La palipéridone n'a pas été étudiée chez des sujets présentant une clairance de la créatinine < 10 mL/min.

D'après un nombre limité d'observations réalisées auprès de sujets atteints d'une insuffisance rénale légère traités par INVEGA TRINZA®, la dose d'instauration et d'entretien du palmitate de palipéridone en suspension injectable administré une fois par mois doit être réduite chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère. Le passage à INVEGA TRINZA® est possible en multipliant la dose correspondante par 3,5 chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale légère. Aucune autre réduction de dose n'est nécessaire lors de l'instauration d'INVEGA TRINZA® (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**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. Dans le cadre d'une analyse de populations menée sur l'utilisation des comprimés de palipéridone orale à libération prolongée, les évaluations

pharmacocinétiques de populations cadrent avec les résultats *in vitro* puisqu'elles n'ont mis en évidence aucune différence statistiquement significative entre les fumeurs et les non-fumeurs.

**Indice de masse corporelle (IMC)/poids corporel** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'IMC ou du poids corporel.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

INVEGA TRINZA® (palmitate de palipéridone) doit être conservé à température ambiante (entre 15 et 30 °C).

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

Jeter la seringue, l'aiguille et toutes les aiguilles non utilisées dans un contenant imperforable approuvé.

## **12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

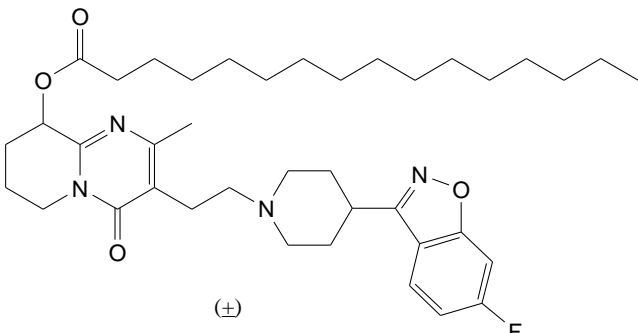
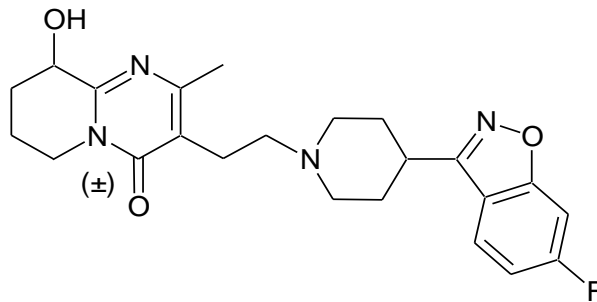
Sant objet.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

INVEGA TRINZA<sup>®</sup> (palmitate de palipéridone) est un antipsychotique atypique composé d'un mélange racémique de l'ingrédient actif : le palmitate de palipéridone. Le palmitate de palipéridone est hydrolysé en palipéridone après avoir été injecté (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**). La palipéridone est un psychotrope qui appartient à la classe chimique des dérivés du benzisoxazole.

Dénomination commune	Palmitate de palipéridone (promédicament)	Palipéridone (fraction active)
Nom chimique	hexadécanoate de (±)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-pipéridinyl]éthyl]-6,7,8,9-tétrahydro-2-méthyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-yl	(±)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-pipéridinyl]éthyl]-6,7,8,9-tétrahydro-9-hydroxy-2-méthyl-4H-pyrido[1,2a]pyrimidin-4-one
Formule moléculaire	C <sub>39</sub> H <sub>57</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
Masse moléculaire	664,8	426,49
Formule développée		
Aspect physique	Le palmitate de palipéridone est une poudre de couleur blanche à presque blanche.	La palipéridone est une poudre de couleur blanche à jaunâtre.
Constantes de dissociation	pKa <sub>1</sub> = 8,3 (fraction pipéridone) pKa <sub>2</sub> < 3 (fraction pyrimidine)	pKa <sub>1</sub> = 8,2 (fraction pipéridone) pKa <sub>2</sub> = 2,6 (fraction pyrimidine)
Coefficients de partage	log P > 5	log P = 2,39
Solubilité	Le palmitate de palipéridone est insoluble dans l'HCl à 0,1 N, dans le NaOH à 0,1 N et dans l'eau, très légèrement soluble dans l'éthanol, le méthanol et le propanol-2, et franchement soluble dans le dichlorométhane.	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.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité d'INVEGA TRINZA® (palmitate de palipéridone) à contrôler les symptômes et à maintenir ce contrôle, ainsi qu'à prévenir les rechutes chez les patients adultes remplissant les critères du DSM-IV-TR pour la schizophrénie et ayant été traités de façon adéquate pendant au moins quatre mois par le palmitate de palipéridone injectable administré une fois par mois a été établie dans le cadre de deux essais randomisés à double insu.

Le premier essai était une étude à long terme, à double insu, contrôlée par placebo et avec plan de retrait aléatoire, pour déterminer l'efficacité d' INVEGA TRINZA® sur le délai avant la rechute chez les patients qui avaient été traités de façon adéquate pendant au moins quatre mois par INVEGA SUSTENNA®, Les sujets pouvaient participer à l'étude s'ils présentaient des symptômes aigus (s'ils avaient été traités antérieurement par des antipsychotiques oraux) ou étaient cliniquement stables (s'ils étaient traités par des antipsychotiques injectables à longue durée d'action). Tous les sujets qui avaient déjà pris des antipsychotiques oraux ont reçu INVEGA SUSTENNA®, le palmitate de palipéridone administré une fois par mois, selon le schéma d'instauration (injections de 150 mg et 100 mg dans le muscle deltoïde à une semaine d'intervalle), tandis que les sujets traités auparavant par des antipsychotiques injectables à longue durée d'action ont reçu INVEGA SUSTENNA® au lieu de l'injection suivante prévue. Plus précisément :

- Pour les sujets admis à l'étude qui étaient déjà traités par INVEGA SUSTENNA®, la posologie est restée inchangée. Les sujets qui recevaient la dose de 25 mg de palmitate de palipéridone administré une fois par mois n'étaient pas admissibles à l'étude.
- Les sujets admis à l'étude qui étaient traités par 25 mg, 37,5 mg ou 50 mg de RISPERDAL CONSTA® (rispéridone injectable à longue durée d'action) sont passés respectivement à 50 mg, 75 mg ou 100 mg d'INVEGA SUSTENNA® dans le muscle deltoïde.
- Les sujets admis à l'étude qui étaient traités par tout autre produit injectable à longue durée d'action sont passés à 150 mg d'INVEGA SUSTENNA® dans le muscle deltoïde.

Cette étude comprenait les trois phases de traitement suivantes :

- Une phase ouverte à doses variables de 17 semaines avec INVEGA SUSTENNA® (première partie d'une phase ouverte de stabilisation de 29 semaines). Au total, 506 sujets ont participé à cette phase de l'étude. La posologie du palmitate de palipéridone administré une fois par mois était individualisée en fonction de la réponse symptomatique, de la tolérabilité et des médicaments pris dans le passé. Plus précisément, la dose pouvait être ajustée pour les injections des semaines 5 et 9, et les injections pouvaient être administrées dans le deltoïde ou le fessier. La dose à la semaine 13 devait être identique à la dose à la semaine 9. Les sujets devaient être cliniquement stables à la fin de cette période avant de recevoir INVEGA TRINZA® à la semaine 17. La stabilité clinique était définie comme l'obtention d'un score total à l'échelle PANSS < 70 à la semaine 17.
- Une phase ouverte de 12 semaines de traitement par INVEGA TRINZA® (deuxième partie d'une phase ouverte de stabilisation de 29 semaines). Au total, 379 sujets ont reçu une dose unique d'INVEGA TRINZA® qui était égale à 3,5 fois la dernière dose de palmitate de palipéridone administré une fois par mois. Les sujets devaient rester cliniquement stables pour pouvoir participer à la phase suivante (à double insu). La stabilité clinique était définie comme l'obtention d'un score total à l'échelle PANSS < 70 et de scores ≤ 4 aux items P1, P2, P3, P6, P7, G8 et G14 de l'échelle PANSS à la fin de cette phase de 12 semaines (semaine 29 de l'étude). À la fin de la phase ouverte du traitement, la majorité des sujets (90 %) a reçu INVEGA SUSTENNA® à 100 mg ou 150 mg.



- Une phase de traitement à double insu d'une durée variable. Pendant cette phase, 305 sujets stabilisés ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour continuer le traitement par INVEGA TRINZA® ou un placebo jusqu'à la survenue d'une rechute, un retrait précoce ou la fin de l'étude. Les sujets ont été randomisés pour recevoir la même dose d'INVEGA TRINZA® que celle reçue pendant la phase ouverte (c.-à-d., 175 mg, 263 mg, 350 mg ou 525 mg) ou un placebo toutes les 12 semaines. Ainsi, parmi les sujets randomisés dans le groupe INVEGA TRINZA® dans la phase à double insu, la majorité des patients a reçu des doses de 350 mg ou de 525 mg.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le délai avant la première rechute. La rechute avait été préalablement définie comme l'occurrence d'au moins une des situations suivantes : hospitalisation en psychiatrie, augmentation  $\geq 25$  % du score total à l'échelle PANSS (si le score au départ était  $> 40$ ) ou augmentation de 10 points de ce score (si le score au départ était  $\leq 40$ ) lors de deux évaluations consécutives, blessures délibérément auto-infligées, comportement violent, idées suicidaires ou d'homicides ou un score  $\geq 5$  (si le score maximal au départ était  $\leq 3$ ) ou  $\geq 6$  (si le score maximal au départ était de 4) lors de deux évaluations consécutives des items individuels P1 (idées délirantes), P2 (désorganisation conceptuelle), P3 (comportement hallucinatoire), P6 (méfiance/persécution), P7 (hostilité) ou G8 (manque de coopération) de l'échelle PANSS. Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité comprenaient la variation entre le début et la fin de la phase à double insu des scores PANSS (score total, scores aux sous-échelles et facteurs de Marder) ainsi que des scores obtenus à l'échelle CGI-S.

Une conception séquentielle de groupe a été utilisée dans cette étude avec une analyse intérimaire d'efficacité qui devait être effectuée par un comité indépendant de surveillance des données (CISD). Cette conception permettait de recommander l'arrêt prématuré de l'étude si des données significatives d'efficacité étaient obtenues lors de l'analyse intérimaire des résultats d'efficacité.

L'analyse intérimaire planifiée a montré que le délai avant rechute était significativement plus long sur le plan statistique chez les patients traités par INVEGA TRINZA® comparativement au groupe placebo. L'étude a été arrêtée de manière précoce parce que l'efficacité avait été démontrée. La raison la plus fréquente de rechute observée dans les deux groupes de traitement était l'augmentation du score PANSS total, suivie de l'hospitalisation en psychiatrie.

La durée d'exposition moyenne (É-T) pendant la phase à double insu était de 150 (79) jours dans le groupe placebo et de 175 (90) jours dans le groupe INVEGA TRINZA®.

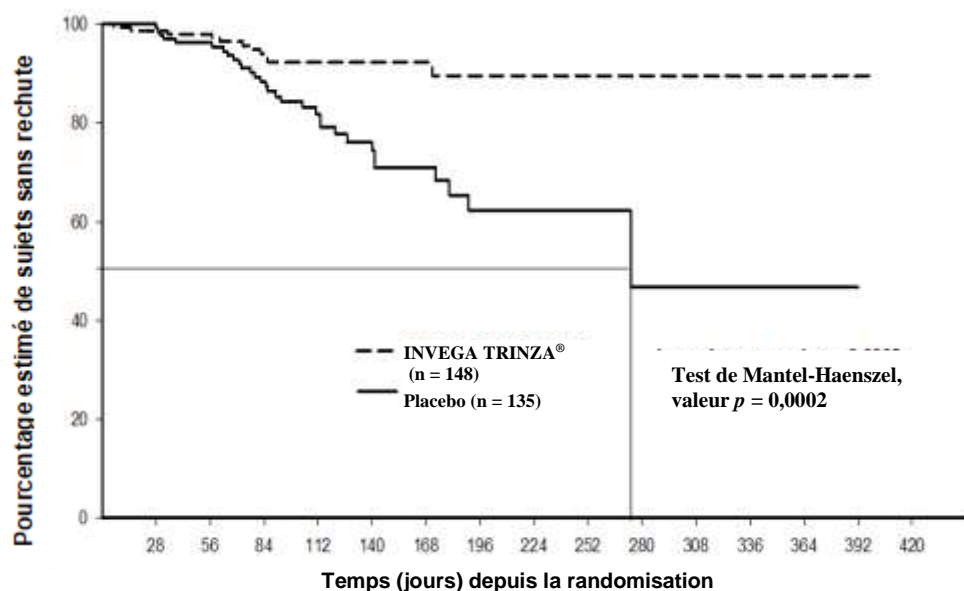
D'après l'analyse intérimaire, vingt-trois pour cent 23 % (n = 31) des 135 sujets du groupe placebo et 7,4 % (n = 11) des 148 sujets traités par INVEGA TRINZA® ont présenté une rechute. Il y avait une différence significative (valeur  $p < 0.001$ ) entre les groupes en faveur d'INVEGA TRINZA®. Le *hazard ratio* de rechute était plus élevé dans le groupe placebo en comparaison au groupe INVEGA TRINZA® (HR = 3,45, IC à 95 % : 1,73 à 6,88) indiquant une diminution de 71 % du risque de rechute avec INVEGA TRINZA®. La Figure 2.1 présente une courbe de Kaplan-Meier du délai avant rechute selon le groupe de traitement. Le délai avant rechute pour les sujets du groupe placebo (délai médian de 274 jours) était significativement plus court que pour le groupe INVEGA TRINZA® (le délai médian n'a pas pu être estimé en raison du faible pourcentage de sujets ayant présenté une rechute [7,4 %]).

L'analyse finale des données de rechute a confirmé les résultats de l'analyse intérimaire. Pour l'analyse finale, 29,0 % (n = 42) des 145 sujets du groupe placebo, en comparaison à 8,8 % (n = 14) des 160 sujets du groupe INVEGA TRINZA®, ont connu une rechute, et il y avait une différence significative dans le délai de rechute en faveur d'INVEGA TRINZA® (valeur  $p < 0.001$  basé sur le Test de Mantel-Haenszel). Le délai médian avant la première rechute, basé sur l'estimation Kaplan-Meier, était de 395 jours pour le groupe placebo et n'était pas évaluable dans le groupe INVEGA TRINZA®.

Un examen des sous-groupes de population n'a pas mis en évidence de différences cliniquement significatives au niveau de la réponse en fonction du sexe, de l'âge ou de l'origine ethnique.

Les critères secondaires évaluant la gravité des symptômes psychiatriques durant le traitement à double insu étaient cohérents avec le maintien de la réponse au traitement observé avec INVEGA TRINZA® en comparaison au placebo.

Figure 2.1 : Courbe de Kaplan-Meier du délai avant rechute<sup>a</sup> – Analyse intérimaire



<sup>a</sup> Représente également le délai médian avant rechute du groupe placebo (274 jours), qui est une estimation du délai moyen qu'il a fallu à 50 % des participants à l'essai pour présenter une rechute à la suite de l'arrêt du traitement par INVEGA TRINZA®. Le délai médian avant rechute dans le groupe INVEGA TRINZA® n'a pas pu être estimé en raison du faible pourcentage (7,4 %) de sujets ayant présenté une rechute.

La deuxième étude était un essai de non-infériorité multicentrique, randomisé et à double insu comparant INVEGA TRINZA® et INVEGA SUSTENNA®, la préparation de palmitate de palipéridone administrée une fois par mois (PP1M). Dans cette étude, 1 429 patients gravement malades (score PANSS total moyen de départ de 85,7) ont été admis dans la phase ouverte et traités par INVEGA SUSTENNA® pendant 17 semaines. La dose pouvait être ajustée (c.-à-d. à 50 mg, 75 mg, 100 mg ou 150 mg) pour les injections des semaines 5 et 9, et les injections pouvaient être administrées dans le deltoïde ou le fessier. Parmi les patients qui remplissaient les critères de randomisation aux semaines 14 et 17 (score PANSS total < 70, scores ≤ 4 pour les items PANSS P1, P2, P3, P6, P7, G8 et G14 et une amélioration ≥ 1 sur l'échelle CGI-S), 1 016 patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour continuer à recevoir des injections mensuelles d'INVEGA SUSTENNA® ou passer à INVEGA TRINZA® à une dose équivalente à 3,5 fois la dose d'INVEGA SUSTENNA® reçue aux semaines 9 et 13. Les patients qui recevaient INVEGA TRINZA® tous les 3 mois, recevaient un placebo par voie injectable les autres mois afin de maintenir l'insu.

Durant le traitement ouvert, après les deux premières doses de charge, la plupart des patients étaient stabilisés à 100 mg (40 %) ou à 150 mg (49 %) à la fin de la phase ouverte, avec seulement 3 % stabilisés avec la dose de 50 mg. Durant la phase à double insu, l'administration du médicament s'est poursuivie de la même manière. Pour les sujets randomisés dans le groupe

INVEGA TRINZA<sup>®</sup>, durant la phase à double insu, la majorité des patients a donc reçu soit la dose de 350 mg soit celle de 525 mg.

Le principal critère d'efficacité de cette étude était le pourcentage de patients qui n'avaient pas présenté de rechute à la fin de la phase en double insu de 48 semaines selon l'estimation de Kaplan-Meier à 48 semaines. L'objectif de l'étude était de démontrer que, chez les patients antérieurement stabilisés par INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>, l'efficacité d'INVEGA TRINZA<sup>®</sup> n'était pas inférieure à celle d'INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>, tel qu'indiqué par le pourcentage de patients n'ayant pas présenté de rechute après 48 semaines selon l'estimation cumulative de la survie de Kaplan-Meier. Les critères prédéfinis de rechute étaient les mêmes que ceux préalablement décrits pour l'étude à long terme sur la prévention des rechutes.

L'analyse primaire de l'efficacité a été effectuée dans la population de l'analyse selon le protocole. Trente-sept sujets (8,1 %) du groupe INVEGA TRINZA<sup>®</sup> et 45 sujets (9,2 %) du groupe INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> ont présenté une rechute pendant la phase à double insu. La durée d'exposition moyenne (É-T) pendant la phase à double insu était de 295 (88) jours dans le groupe INVEGA TRINZA<sup>®</sup> et de 287 (96) jours dans le groupe INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>. La différence estimée (IC à 95 %) entre les groupes de traitement (INVEGA TRINZA<sup>®</sup> - INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>) en terme de pourcentages de sujets restés sans rechute (INVEGA TRINZA<sup>®</sup> : 91,2 %; INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> : 90,0 %) était de 1,2 % (-2,7 %, 5,1 %). La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % était supérieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de -15 %, ce qui démontre qu'INVEGA TRINZA<sup>®</sup> était non inférieur à INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> (Figure 2.2). D'après les résultats d'un modèle des hasards proportionnels de Cox, le rapport (IC à 95 %) de risque instantané (*hazard*) de rechute pour un sujet passant d'INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> à INVEGA TRINZA<sup>®</sup> pendant la phase à double insu par rapport au risque pour un sujet continuant de recevoir INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> dans la phase à double insu était de 0,87 (IC à 95 % : 0,56 à 1,34). Le résumé de l'analyse du délai avant rechute est présenté dans le Tableau 2.1 et la courbe de Kaplan-Meier est présentée à la Figure 2.2.

Ni le quantile 25 % du délai avant rechute (le moment estimé où 25 % des sujets ont présenté une rechute) ni le délai médian avant rechute (la durée de survie médiane désigne le délai après lequel la fonction de survie cumulative est égale à 0,5 [ou 50 %]) n'étaient évaluables pour le groupe INVEGA TRINZA<sup>®</sup> ou le groupe INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>.

**Tableau 2.1 : Délai avant rechute pendant la phase à double insu et nombre (%) de sujets restés sans rechute dans l'étude de non-infériorité – Analyse selon le protocole**

	INVEGA TRINZA <sup>®</sup>	INVEGA SUSTENNA <sup>®</sup>	Total
Nombre de sujets évalués	458	490	948
Nombre de sujets censurés* (%)	421 (91,9)	445 (90,8)	866 (91,4)
Nombre de sujets ayant présenté une rechute (%)	37 (8,1)	45 (9,2)	82 (8,6)
<b>Sujets sans rechute (a)</b>			
Semaine 48 (DI**) (jour 337 [DI])			
Pourcentage de sujets sans rechute	91,2	90,0	
Différence (INVEGA TRINZA <sup>®</sup> – INVEGA SUSTENNA <sup>®</sup> )		1,2	
IC à 95 %		(-2,7 à 5,1)	

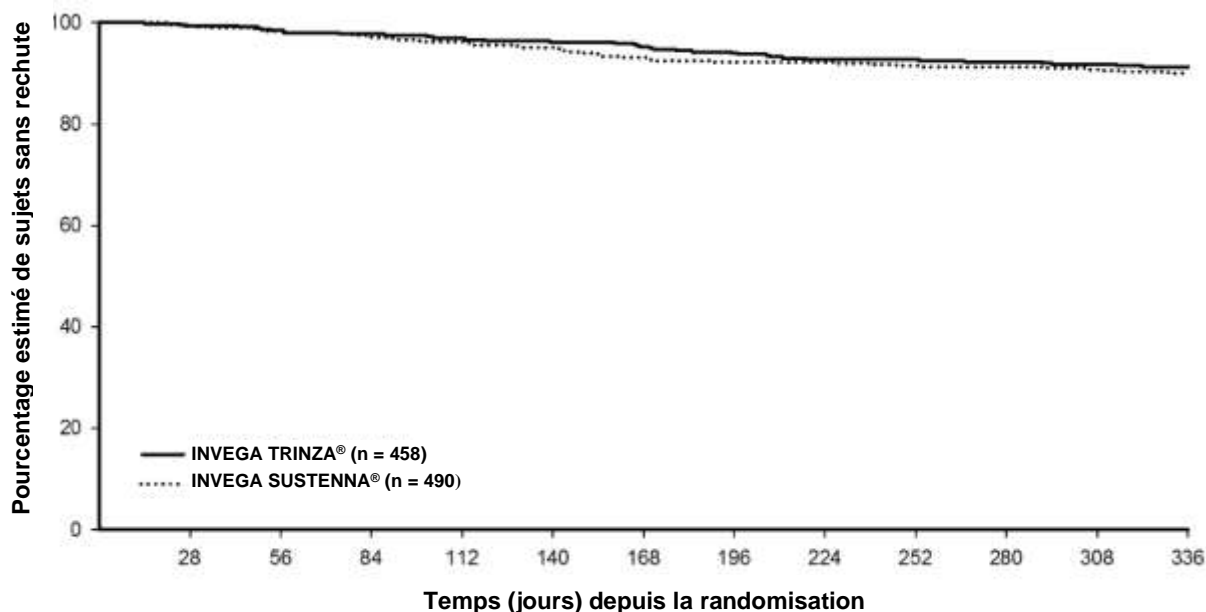
(a) D'après les estimations des limites de Kaplan-Meier.

Remarque : les quantiles 25 %, 50 % et 75 % du délai avant rechute ne sont pas évaluables.

\* Les sujets censurés comprennent ceux ayant terminé sans rechute la phase à double insu et ceux ayant arrêté le traitement tôt durant la phase à double insu.

\*\* DI = Double Insu

**Figure 2.2 :** Courbe de Kaplan-Meier du délai avant rechute pendant la phase à double insu comparant INVEGA TRINZA® à INVEGA SUSTENNA® – Analyse selon le protocole



Les résultats secondaires d'efficacité évaluant les scores aux échelles PANSS, CGI-S et PSP selon l'analyse en ITT (DI) modifiée ont confirmé la non infériorité d'INVEGA TRINZA® par rapport à INVEGA SUSTENNA® pour ce qui est de l'efficacité primaire.

Un examen des sous-groupes de population à l'étude n'a pas mis en évidence de différences cliniquement significatives au niveau de la réponse en fonction du sexe, de l'âge ou de l'origine ethnique.

## 15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Le palmitate de palipéridone et la palipéridone ont fait l'objet d'une vaste série d'études de toxicité. À doses égales, le profil de toxicité de la palipéridone orale s'est avéré similaire à celui de la rispéridone orale dans des études de toxicité comparative portant sur l'administration de doses répétées à des souris, des rats et des chiens. Le profil de toxicité systémique du palmitate de palipéridone et de la palipéridone 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 portant sur des doses répétées de palmitate de palipéridone injectées par voie intramusculaire, les doses sans effet indésirable observable (NOAEL) n'ont pu être établies en raison de problèmes de tolérabilité au point d'injection observés à toutes les doses dans les études menées chez les animaux. Cette tolérabilité médiocre au point d'injection n'est pas observée chez l'être humain.

Dans les études de toxicité portant sur des doses répétées de palipéridone orale, les NOEL n'ont pu être établies parce que des signes d'effet pharmacologique amplifié étaient présents à la dose la plus faible utilisée. Les NOAEL ont néanmoins été établies. Les marges d'innocuité basées sur

l'exposition étaient généralement faibles par rapport à l'exposition systémique à la dose maximale orale 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.

Les études de génotoxicité ont donné des résultats négatifs.

Dans l'étude de fertilité femelle menée sur la palipéridone orale, 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 NOAEL sur l'embryon ou le fœtus dans cette étude était similaire à celle atteinte chez l'être humain à la dose maximale orale recommandée chez 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 de toxicité sur le développement embryo-fœtal menée avec la palipéridone orale chez des lapins a révélé une légère perte post-implantation à la dose la plus forte (5 mg/kg/jour). La NOAEL embryo-fœtale dans cette étude s'est traduite par une exposition systémique 22 à 34 fois supérieure à celle chez l'être humain à la dose maximale recommandée. Ces résultats sont considérés comme peu pertinents au regard du risque humain.

Le potentiel carcinogène de la palipéridone, un métabolite actif de la rispéridone, a été évalué à partir d'études menées sur la rispéridone orale 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.

Le potentiel carcinogène du palmitate de palipéridone administré par voie intramusculaire a été évalué chez le rat. Une augmentation des adénocarcinomes mammaires a été observée chez des rates à des doses de 10, 30 et 60 mg/kg/mois, ce qui correspond respectivement à 0,2, 0,6 et 1,1 fois la dose maximale recommandée d'INVEGA TRINZA® (palmitate de palipéridone) chez l'être humain, soit 525 mg, calculée en mg/m<sup>2</sup>. Aucune dose sans effet n'a été établie. Des rats mâles ont présenté une augmentation des adénomes mammaires, des fibroadénomes et des carcinomes aux doses de 30 et 60 mg/kg/mois. Ces résultats sont considérés comme peu pertinents au regard du risque humain.

Lors d'une étude de toxicité juvénile d'une durée de 7 semaines, menée sur de jeunes rats qui ont reçu 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/m<sup>2</sup>), des signes cliniques au niveau du SNC et une élévation des taux sériques de prolactine 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 sur le développement neurocomportemental de rats des deux sexes, à l'exception d'une détérioration de l'apprentissage et de 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 recevant 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 aux doses de 0,31 et 1,25 mg/kg/jour et à la dose de 5 mg/kg/jour chez les mâles. Parmi les effets ayant été observés, on compte : une augmentation des taux sériques de prolactine 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 de 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 était corrélée à une 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 une NOAEL. La plupart des signes cliniques en rapport avec le SNC et l'augmentation de la fréquence cardiaque se sont avérés transitoires et/ou réversibles à toutes les doses.

Des études de tolérabilité locale avec la préparation injectable administrée tous les trois mois (F015) ont été menées chez des porcs miniatures, afin d'évaluer l'effet de l'injection du plus gros volume de préparation et d'une plus grande quantité de palmitate de palipéridone comparativement à la préparation injectable administrée une fois par mois (F013). Les porcs miniatures ont reçu 1,9 ou 7,6 fois la dose clinique la plus élevée de la préparation injectable administrée tous les trois mois, soit 525 mg éq./personne. Cette dose a été comparée à la préparation injectable administrée une fois par mois (F013) donné à 1,9 ou 7,6 fois la DMRH de 150 mg éq./personne. Le volume de dose à être injecté pour le niveau de dose élevé dans l'étude était approximativement la même que le volume de dose clinique à la DMRH de 2,625 mL/injection. Un changement de couleur/dépôts blancs/jaunes ont été observés au site d'injection au moment de l'autopsie. L'histopathologie a trouvé une augmentation des macrophages/cellules géantes/fentes de cholestérol et de la substance cristalline (plus grande que le noyau) au site d'injection dans le muscle squelettique des animaux ayant reçu la préparation F015 (administrée tous les 3 mois) alors qu'une augmentation de l'histiocytose et de la substance cristalline (plus petite que le noyau) ont été observés chez les animaux ayant reçu la préparation F013 (administrée tous les mois).

## **17 MONOGRAPHIES À L'APPUI**

Sans objet.

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

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### Pr INVEGA TRINZA®

#### palmitate de palipéridone en suspension injectable à libération prolongée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **INVEGA TRINZA®** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **INVEGA TRINZA®** sont disponibles.

#### Mises en garde et précautions importantes

##### Risque accru de décès chez les personnes âgées atteintes de démence

Les médicaments comme **INVEGA TRINZA®** peuvent augmenter le risque de décès chez les personnes âgées atteintes de démence. **INVEGA TRINZA®** n'est pas approuvé chez les patients atteints de démence.

#### Pourquoi utilise-t-on **INVEGA TRINZA®**?

**INVEGA TRINZA®** est injecté par un professionnel de la santé et utilisé pour traiter les symptômes de la schizophrénie chez les adultes.

Les personnes atteintes de schizophrénie ne présentent pas toutes les mêmes symptômes.

Parmi les symptômes les plus courants de la schizophrénie, 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 (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

**INVEGA TRINZA®** consiste en une injection que vous recevrez une fois **tous les 3 mois**. Avant de commencer à recevoir ce médicament, vous recevrez **tout d'abord** **INVEGA SUSTENNA®**. **INVEGA SUSTENNA®** contient le même médicament qu'**INVEGA TRINZA®** et est donné une fois par mois. Vous recevrez cette injection pendant au moins 4 mois. Une fois que vos symptômes seront maîtrisés avec **INVEGA SUSTENNA®**, votre médecin passera à **INVEGA TRINZA®**. Vous recevrez une injection **tous les 3 mois**.

#### Comment **INVEGA TRINZA®** agit-il?

**INVEGA TRINZA®** appartient à un groupe de médicaments appelés antipsychotiques. Les antipsychotiques agissent sur la dopamine et la sérotonine (des substances chimiques trouvées dans le cerveau) qui permettent aux cellules nerveuses de communiquer entre elles. On ne sait pas exactement comment agit ce médicament. Il semble aider à maintenir l'équilibre entre la dopamine et la sérotonine dans votre corps.

#### Quels sont les ingrédients d'**INVEGA TRINZA®**?

Ingrédient médicinal : palipéridone (sous forme de palmitate de palipéridone)

Ingrédients non médicinaux : acide citrique monohydraté, polyéthylène glycol 4000,

polysorbate 20, sodium dihydrogénophosphate monohydraté, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables

**Sous quelles formes se présente INVEGA TRINZA®?**

Suspension injectable à libération prolongée en seringues préremplies de : 175 mg / 0,875 mL, 263 mg / 1,315 mL, 350 mg / 1,75 mL ou 525 mg / 2,625 mL.

**INVEGA TRINZA® ne doit pas être utilisé si :**

- vous ou la personne que vous aidez avez déjà eu une réaction allergique à :
  - la palipéridone;
  - la rispéridone (la palipéridone est un composé qui se forme après la dégradation de la rispéridone dans le corps); ou à
  - tout autre ingrédient d'INVEGA TRINZA®.

Les signes de réaction allergique sont :

- des démangeaisons,
- une éruption cutanée,
- une enflure du visage, des lèvres ou de la langue,
- l'essoufflement.

**Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de recevoir INVEGA TRINZA®. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si vous :**

- prenez ou prévoyez prendre un autre médicament (sur ordonnance, en vente libre ou produit naturel)
  - prenez de la rispéridone
- avez eu des réactions allergiques graves à d'autres médicaments, y compris à la rispéridone orale ou à la palipéridone orale. Même si vous n'avez pas eu de réaction à la rispéridone orale ou à la palipéridone orale auparavant, dans de très rares cas, une telle réaction peut se produire après avoir reçu des injections INVEGA TRINZA®.
- avez déjà eu :
  - un accident vasculaire cérébral (AVC)
  - un accident ischémique transitoire (AIT, ou mini-AVC)
  - un taux de cholestérol élevé
  - ou une tension artérielle élevée

**Les médicaments comme INVEGA TRINZA® peuvent augmenter le risque d'AVC ou d'accident ischémique transitoire chez les personnes âgées atteintes de démence.**

- avez un diabète ou êtes à risque de développer un diabète ou une hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) ou avez des antécédents familiaux de diabète
- êtes enceinte, pensez être enceinte ou avez l'intention de devenir enceinte
- allaitez ou avez l'intention d'allaiter. INVEGA TRINZA® peut passer dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter lorsque vous recevez ce médicament.
- avez ou avez eu une érection prolongée et/ou douloureuse
- êtes sujet à l'hypotension (tension artérielle basse), avez ou avez eu un traitement pour une maladie cardiaque qui vous rend plus à risque d'avoir une tension artérielle basse ou si vous êtes sujet à devenir étourdi ou faible lorsque vous vous levez après avoir été assis ou allongé
- avez des antécédents de :
  - problèmes cardiaques
  - problèmes liés aux battements de votre cœur
  - syndrome du QT long congénital
- êtes traité pour une tension artérielle élevée



- prenez des médicaments qui affectent la façon dont votre cœur bat
  - avez ou avez eu des pertes de connaissance ou des crises convulsives
  - avez ou avez eu un faible nombre de globules blancs; si vous avez de la fièvre ou une infection durant un traitement par INVEGA TRINZA<sup>®</sup>, vous devez en informer votre médecin immédiatement
  - avez un taux élevé de cholestérol ou de corps gras (triglycérides) dans votre sang
  - avez été atteint ou présentez un risque :
    - d'apnée du sommeil (un trouble du sommeil caractérisé par des interruptions de la respiration durant le sommeil)
    - de somnambulisme
    - de trouble de l'alimentation lié au sommeil
  - avez la maladie de Parkinson ou une démence à corps de Lewy
  - avez ou avez eu un cancer du sein
  - avez des tumeurs de la glande hypophyse
  - consommez de l'alcool ou des drogues
  - avez eu des problèmes rénaux
  - avez des troubles du foie
  - avez la maladie d'Alzheimer
  - avez soif et que vous vous sentez mal
  - faites beaucoup d'exercice. Ce genre de médicament peut perturber la capacité du corps à s'ajuster à la chaleur. Vous devez éviter l'échauffement excessif ou la déshydratation (par un exercice intense par exemple, ou par l'exposition à une chaleur extrême) quand vous recevez INVEGA TRINZA<sup>®</sup>.
  - avez de la fièvre ou une infection
  - êtes à risque de développer des caillots de sang. Les facteurs de risque comprennent :
    - antécédents familiaux de formation de caillots de sang
    - être âgé de plus de 65 ans
    - tabagisme
    - embonpoint
    - avoir eu une chirurgie majeure récente (p. ex. le remplacement d'une hanche ou du genou)
    - ne pas être capable de bouger en raison d'un vol aérien ou pour d'autres raisons
    - prendre des contraceptifs oraux (« la pilule »)
  - prévoyez avoir une intervention chirurgicale à l'œil. Durant l'intervention pour traiter une opacité du cristallin (connue sous le nom de chirurgie de la cataracte) :
    - la pupille (le cercle noir au milieu de votre œil) peut ne pas se dilater autant qu'elle le devrait
    - l'iris (la partie colorée de l'œil) peut devenir flasque durant l'intervention chirurgicale. Cela peut entraîner des lésions à l'œil.
- Dites à votre ophtalmologiste que vous recevez ce médicament.

### **Autres mises en garde**

**Personnes âgées atteintes de démence** : Les médicaments qui contiennent de la rispéridone sont similaires aux médicaments qui contiennent de la palipéridone (comme INVEGA TRINZA<sup>®</sup>). Les études ont montré que la prise de rispéridone et de furosémide (un diurétique) en même temps par les patients âgés atteints de démence est associée à un taux plus élevé de décès.

- Informez votre médecin si vous prenez du furosémide. Ce médicament peut être utilisé pour traiter :
  - une enflure de certaines parties du corps due à une accumulation excessive de liquide
  - certains problèmes cardiaques

- une tension artérielle élevée

Chez les patients âgés atteints de démence, d'autres médicaments appartenant au même groupe de médicaments qu'INVEGA TRINZA® ont aussi été liés à des effets secondaires, parmi lesquels :

- un changement soudain de l'état mental;
- une faiblesse ou un engourdissement soudain du visage, des bras ou des jambes, particulièrement d'un seul côté du corps;
- des troubles de l'élocution;
- des problèmes de vision.

Si vous avez l'un de ces symptômes, **obtenez immédiatement de l'aide médicale.**

**Dysphagie** : Si vous avez de la difficulté à avaler la nourriture ou avez un trouble de motilité de l'œsophage, dites-le à votre médecin, car il y a un risque de pneumonie associé à l'inhalation de nourriture ou de liquide dans les poumons.

**Effets sur le nouveau-né** : Vous ne devez pas recevoir INVEGA TRINZA® si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, à moins d'en avoir discuté avec votre médecin.

Si vous avez pris INVEGA TRINZA® à tout moment pendant votre grossesse ou si vous l'avez pris avant de devenir enceinte, les symptômes suivants pourraient se produire chez le nouveau-né :

- tremblements
- raideur musculaire et/ou faiblesse
- somnolence excessive
- agitation
- difficulté à respirer
- difficulté à téter

**Obtenez immédiatement de l'aide médicale d'urgence** si votre nouveau-né présente l'un de ces symptômes.

Dans certains cas, les nourrissons nés de mères qui avaient pris de la palipéridone durant leur grossesse ont eu des symptômes graves qui ont nécessité leur hospitalisation.

**Conduite de véhicule et utilisation de machines** : Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines tant que vous ne connaissez pas les effets d'INVEGA TRINZA® sur vous. Le traitement par INVEGA TRINZA® peut entraîner de la somnolence ou une vision trouble chez certaines personnes.

**Chutes** : Une envie de dormir, une chute de la tension artérielle lors du passage de la position assise ou couchée à la position debout, et des problèmes de vision et d'élocution ont été observés avec l'utilisation d'antipsychotiques. Ces effets peuvent causer des chutes et, par conséquent, des fractures ou d'autres blessures liées aux chutes. Certains médicaments et certaines maladies ou affections peuvent empirer ces effets.

**Gain de poids** : Un gain de poids a été observé chez des patients qui prennent des antipsychotiques. Votre médecin devra vérifier votre poids corporel pendant votre traitement par INVEGA TRINZA®.

**Tests sanguins** : Votre médecin devra vous faire passer des tests sanguins avant que vous ne commenciez à recevoir INVEGA TRINZA®. Il contrôlera votre taux de sucre dans le sang, et pour

ceux ayant certains facteurs de risque, le taux de globules blancs dans le sang. Votre médecin devra continuer à faire des tests sanguins tout au long de votre traitement par INVEGA TRINZA®.

Les effets secondaires graves ou menaçant la vie énumérés ci-dessous ont été rapportés avec des antipsychotiques atypiques semblables à INVEGA TRINZA® :

- **Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) :**
  - changement mental, comme agitation, hallucinations, confusion ou autres changements de l'état mental
  - troubles de la coordination, spasmes incontrôlés des muscles, ou secousses musculaires (intensification des réflexes)
  - agitation
  - cœur qui s'emballer ou battements cardiaques rapides, tension artérielle basse ou haute
  - transpiration ou fièvre
  - nausées, vomissements ou diarrhée
  - rigidité des muscles
  
- **Réactions cutanées sévères :** dans de très rares cas, des réactions cutanées qui peuvent être graves ou mettre la vie en danger ont été signalées. Cela comprend les affections cutanées comme le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS). Les symptômes suivants peuvent être liés à ces réactions cutanées :
- Signes avant-coureurs :
  - fièvre
  - éruption cutanée sévère
  - enflure des ganglions lymphatiques
  - sensation d'être grippé
  - ampoules et peau qui pèle pouvant commencer dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales et se propager à d'autres parties du corps
- Développements ultérieurs :
  - jaunissement de la peau ou des yeux
  - essoufflement
  - toux sèche
  - douleur ou gêne thoracique
  - sensation de soif
  - mictions (fait d'uriner) moins fréquentes et moins abondantes

Communiquez **immédiatement** avec votre médecin si vous commencez à présenter l'un ou l'autre des symptômes suivants durant un traitement par INVEGA TRINZA®.

**Dyskinésie tardive (DT) :** INVEGA TRINZA®, tout comme les autres antipsychotiques, peut causer des secousses musculaires ou des mouvements inhabituels ou anormaux et potentiellement irréversibles du visage, de la langue ou d'autres parties du corps.

**Hausse du taux de prolactine :** INVEGA TRINZA® peut augmenter le taux d'une hormone appelée « prolactine ». Cela est déterminé à l'aide d'un test sanguin. Les symptômes comprennent :

- Chez les hommes :
  - une augmentation du volume des seins
  - de la difficulté à obtenir ou à maintenir une érection, voire un autre dysfonctionnement sexuel

- Chez les femmes :
  - une gêne ressentie dans les seins
  - un écoulement mammaire de lait (même chez les femmes n'étant pas enceintes)
  - une absence momentanée de règles ou d'autres troubles menstruels

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

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec INVEGA TRINZA® :**

- **NE BUVEZ PAS** d'alcool et ne prenez que les médicaments prescrits par votre médecin. Étant donné qu'INVEGA TRINZA® agit principalement sur le cerveau, il est possible qu'il interfère avec d'autres substances qui agissent aussi sur le cerveau.
- La palipéridone orale ou la rispéridone. La prise de l'un de ces médicaments avec INVEGA TRINZA® peut augmenter la quantité de palipéridone dans votre corps.
- INVEGA TRINZA® peut vous donner envie de dormir ou vous rendre somnolent. Il faut être prudent lorsque vous recevez ce médicament avec d'autres médicaments qui peuvent aussi vous donner envie de dormir ou vous rendre somnolent.
- Les agonistes de la dopamine, tels que la lévodopa, utilisés pour traiter la maladie de Parkinson peuvent diminuer les effets d'INVEGA TRINZA®. De plus, INVEGA TRINZA® peut modifier les effets des médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson.
- Il a été démontré que la carbamazépine (utilisée pour traiter les crises convulsives) entraîne une baisse du taux d'INVEGA TRINZA® dans le sang.
- INVEGA TRINZA® peut faire baisser votre tension artérielle; il faut être prudent lorsque vous recevez ce médicament avec d'autres médicaments qui font baisser la tension artérielle.
- La prudence est de mise lorsqu'INVEGA TRINZA® est utilisé avec des médicaments qui augmentent l'activité du système nerveux central (psychostimulants comme le méthylphénidate).

Cette liste n'est pas complète et il pourrait y avoir d'autres médicaments qui peuvent interagir avec INVEGA TRINZA®.

**Comment recevoir INVEGA TRINZA®?**

INVEGA TRINZA® est un médicament à longue durée d'action. Il sera administré :

- par un professionnel de la santé
- en injection dans le muscle (intramusculaire) situé dans la partie supérieure du bras ou dans le côté supérieur et externe de la fesse **tous les 3 mois**.

INVEGA TRINZA® est conçu pour libérer le médicament lentement au fil du temps et procurer un taux stable de médicament **pendant 3 mois**.

Il est important que vous soyez **d'abord** traité par INVEGA SUSTENNA® (une injection une fois

par mois) pendant au moins 4 mois avant que vous ne commenciez à recevoir INVEGA TRINZA®. Votre médecin pourra alors décider si vous pouvez passer en toute sécurité à INVEGA TRINZA® et quelle dose fonctionnera le mieux pour vous.

Il est important de ne pas manquer les doses prévues au calendrier. Si vous ne pouvez pas vous rendre à votre rendez-vous, assurez-vous d'appeler votre médecin immédiatement pour fixer un autre rendez-vous aussitôt que possible.

### **Dose habituelle chez l'adulte**

Votre médecin a déterminé la dose qui vous convenait le mieux. Votre dose peut être augmentée ou diminuée en fonction :

- des autres affections médicales dont vous pourriez être atteint;
- de la façon dont vous répondez au médicament.

Dose d'entretien : (administrée dans le haut du bras ou dans la fesse)  
Une fois tous les 3 mois : 175 mg / 0,875 mL – 525 mg / 2,625 mL

### **Surdose**

Si vous pensez avoir reçu une trop grande quantité d'INVEGA TRINZA®, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Les patients qui ont reçu trop de palipéridone peuvent présenter les symptômes suivants :

- ressentir une somnolence ou une envie de dormir
- des battements rapides du cœur
- une tension artérielle basse
- des battements irréguliers du cœur ou d'autres symptômes de battements irréguliers du cœur, comme sensation de tête légère ou évanouissement
- des mouvements inhabituels du visage, du corps, des bras ou des jambes comme tremblements excessifs ou raideur musculaire

### **Dose non reçue**

Il est important de ne pas manquer une dose prévue.

Si vous ne pouvez pas vous présenter à un rendez-vous, appelez immédiatement votre médecin pour fixer un autre rendez-vous le plus tôt possible. Votre médecin ou votre équipe soignante décidera de ce que vous devrez faire par la suite.

Si vous cessez de vous présenter pour les injections, il se peut que vos symptômes réapparaissent. Vous ne devez pas arrêter de recevoir ce médicament à moins que votre médecin vous le demande.

### **Quels sont les effets secondaires possibles associés à INVEGA TRINZA®?**

Lorsque vous recevez INVEGA TRINZA®, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires comprennent :

- maux de tête
- difficulté à s'endormir ou réveil pendant la nuit ou trop tôt le matin
- battements du cœur plus rapides
- battements lents du cœur

- battements irréguliers du cœur
- maux d'estomac
- constipation
- diarrhée
- nausées et vomissements
- manque d'énergie
- fatigue
- douleur au point d'injection
- prise de poids
- sentiment d'agitation
- étourdissements
- mouvements incontrôlables du visage ou du corps, muscles rigides
- lenteur des mouvements et raideur ou spasmes musculaires
- somnolence
- éruption cutanée
- tension artérielle élevée
- infection urinaire
- augmentation des triglycérides (corps gras) dans le sang
- symptômes rappelant ceux de la grippe
- fièvre (informez immédiatement votre médecin si une fièvre ou une infection apparaît durant votre traitement par ce médicament)
- perte de poids
- dépression
- anxiété
- tremblements
- taux faible de sucre dans le sang (hypoglycémie), diabète ou aggravation du diabète
  - on a également signalé un taux élevé de sucre dans le sang; consultez votre médecin si vous éprouvez des symptômes tels qu'une soif excessive ou un besoin excessif d'uriner
- vision trouble
- bouche sèche
- production de salive augmentée
- baisse ou augmentation de l'appétit
- crises convulsives (convulsions)
- sensation d'étourdissement en se levant
- bave
- démangeaisons
- ressentir une douleur en bougeant les yeux ou problèmes lors du mouvement des yeux
- glaucome (augmentation de la pression dans l'œil)
- possible occlusion intestinale causée par un transit inadéquat (très rare)
- taux faible de sucre dans le sang (hypoglycémie)
- glaucome (augmentation de la pression intraoculaire) et problèmes du mouvement des yeux

Puisque la palipéridone (l'ingrédient d'INVEGA TRINZA<sup>®</sup>) est un composé résultant de la dégradation de la rispéridone dans le corps humain, tout effet secondaire susceptible de se manifester après la prise de rispéridone peut également se produire avec INVEGA TRINZA<sup>®</sup>.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b> Éruption cutanée seule		✓	
Enflure ou démangeaisons au point d'injection, douleur au point d'injection		✓	
Apparition ou aggravation de la constipation		✓	
<b>Dystonie</b> : mouvements de torsion incontrôlables pouvant altérer la posture ou toucher le visage, y compris les yeux, la bouche, la langue ou la mâchoire		✓	
<b>PEU FRÉQUENT</b> <b>Réactions allergiques sévères</b> : fièvre, difficulté à avaler ou à respirer, essoufflement; chute de la tension artérielle; mal de cœur et vomissements; urticaire ou éruption cutanée; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
<b>Dyskinésie tardive</b> : contractions musculaires ou mouvements inhabituels ou anormaux du visage, de la langue ou d'autres parties du corps		✓	
<b>Leucopénie/Neutropénie (diminution du nombre de globules blancs dans le sang)</b> : infection, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes ressemblant à ceux de la grippe			✓
Ecchymoses se produisant facilement, saignements excessifs		✓	
<b>RARE</b> État de confusion, conscience réduite, forte fièvre ou raideur, douleur et enflure musculaires prononcées			✓
Changements marqués de la température corporelle (généralement dus à plusieurs facteurs réunis, notamment une chaleur ou un froid extrême)			✓
Crises convulsives (c.à.d. perte de conscience accompagnée de tremblements incontrôlables)			✓
<b>Accidents vasculaires cérébraux (AVC)</b> : faiblesse ou engourdissement soudain du visage, des bras ou des jambes, en particulier si c'est d'un seul côté, confusion soudaine, troubles de l'élocution ou de la compréhension; difficulté soudaine à marcher ou perte d'équilibre ou de la coordination; étourdissements soudains ou mal de tête intense et soudain sans cause apparente			✓
Complications d'un diabète non contrôlé menaçant la vie, telles			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
qu'essoufflement, confusion et perte de conscience			
<b>Pancréatite (inflammation du pancréas)</b> : douleur abdominale haute intense, fièvre, pouls rapide, nausées, vomissements, sensibilité de l'abdomen au toucher			✓
<b>Caillots de sang</b> : enflure, douleur et rougeur au bras ou à une jambe pouvant être chaud au toucher. Vous pourriez présenter, de façon soudaine, des douleurs à la poitrine, de la difficulté à respirer ou des palpitations cardiaques.			✓
<b>Dysphagie</b> : difficulté à avaler pouvant mener à ce que de la nourriture ou des liquides aillent dans les poumons		✓	
<b>Catatonie</b> : être incapable de bouger ou de réagir tout en étant éveillé		✓	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b> Réactions allergiques graves, même si vous avez précédemment toléré la rispéridone orale ou la palipéridone orale; les symptômes d'allergies comprennent : éruption cutanée, enflure de la gorge, démangeaisons ou difficulté à respirer. Ces symptômes peuvent indiquer une réaction allergique grave.			✓
<b>Rhabdomyolyse</b> : urine très foncée (de la couleur du thé), sensibilité et/ou douleur musculaire			✓
<b>Priapisme</b> : érection du pénis prolongée (plus de 4 heures) et douloureuse			✓
<b>Jaunisse</b> : jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée			✓
<b>Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)</b> : rigidité ou inflexibilité prononcée des muscles, avec forte fièvre, battements irréguliers ou rapides du cœur, transpiration, confusion ou altération de la conscience			✓



Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
<b>Réactions cutanées graves</b> : fièvre, éruption cutanée sévère, enflure des ganglions lymphatiques, sensation d'être grippé, ampoules et peau qui pèle, pouvant commencer dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales et se propager à d'autres parties du corps, jaunissement de la peau ou des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne à la poitrine, sensation de soif, mictions (fait d'uriner) moins fréquentes et moins abondantes			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables)) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

#### Conservation

Garder INVEGA TRINZA® :

- entre 15 et 30 °C dans son emballage d'origine.

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

La date de péremption d'INVEGA TRINZA® est imprimée sur l'emballage. Après cette date, n'utilisez pas le médicament.

#### Pour en savoir plus sur INVEGA TRINZA® :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) ou sur le site du fabricant ([www.janssen.com/canada](http://www.janssen.com/canada)), ou encore en composant le 1-800-567-3331 ou le 1-800-387-8781.

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

Marques de commerce utilisées sous licence.

Dernière révision : 17 décembre 2020