

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **MYLAN-PALIPERIDONE**

Palipéridone en comprimés à libération prolongée

3 mg et 6 mg

Antipsychotique

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de révision :
Le 05 décembre 2018

N^o de contrôle de la présentation : 221962

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	29
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	32
SURDOSAGE	33
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	34
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	38
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	38
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	39
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	39
ESSAIS CLINIQUES.....	40
TOXICOLOGIE.....	47
RÉFÉRENCES	50
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	51

Pr **Mylan-Paliperidone**
Palipéridone en comprimés à libération prolongée

3 mg et 6 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération prolongée/ 3 mg et 6 mg	<p>Comprimés à 3 mg : hydroxytoluène butylé, acétate de cellulose, dioxyde de silice colloïdal, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, hydroxypropyl cellulose, polyéthylène glycol, oxyde de polyéthylène, chlorure de sodium, fumarate de stéaryle sodique et talc.</p> <p>L'enrobage contient : hydroxypropylméthyl cellulose, oxyde de fer noir, alcool polyvinylique, polyéthylène glycol, propylène glycol, talc et dioxyde de titane.</p> <p>Comprimés à 6 mg : hydroxytoluène butylé, acétate de cellulose, dioxyde de silice colloïdal, FD&C bleu n° 1, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, hydroxypropyl cellulose, polyéthylène glycol, oxyde de polyéthylène, chlorure de sodium, fumarate de stéaryle sodique et talc.</p> <p>L'enrobage contient : hydroxypropylméthyl cellulose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, alcool polyvinylique, polyéthylène glycol, propylène glycol, talc et dioxyde de titane.</p>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Mylan-Paliperidone (palipéridone) est indiqué pour le traitement de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés. Des essais cliniques contrôlés ont montré que la palipéridone améliorerait à la fois les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie.

Gériatrie (> 65 ans) :

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

Pédiatrie (< 18 ans) :

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

CONTRE-INDICATIONS

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence

Le risque de décès chez les patients âgés atteints de démence et traités par des antipsychotiques atypiques est plus élevé que chez ceux recevant un placebo. L'analyse de treize essais contrôlés par placebo portant sur différents antipsychotiques atypiques (durée modale de 10 semaines) chez ce type de patients a révélé un taux de mortalité moyen 1,6 fois plus élevé chez les patients traités par le médicament étudié. Bien que les causes de décès aient été variées, la plupart des décès semblaient être d'origine cardiovasculaire (p. ex. insuffisance cardiaque, mort subite) ou infectieuse (p. ex. pneumonie) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Patients gériatriques atteints de démence).

Généralités

Allongement de l'intervalle QT

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

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

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

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

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

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

Utilisation concomitante de palipéridone et de rispéridone ou de palmitate de palipéridone par voie injectable

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

Régulation de la température corporelle

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

Chutes

La somnolence, l'hypotension orthostatique et l'instabilité motrice et sensorielle ont été observées lors de l'utilisation d'antipsychotiques, dont la palipéridone. 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.

Carcinogenèse et mutagenèse

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

Cardiovasculaire

Hypotension orthostatique

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

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

Endocrinien/Métabolisme

Hyperglycémie et diabète sucré

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

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

L'évaluation du lien entre la prise d'un antipsychotique atypique et les anomalies de la glycémie se trouve compliquée par la possibilité d'un risque sous-jacent plus élevé de diabète sucré chez

les patients atteints de schizophrénie et par l'incidence croissante du diabète sucré dans la population générale. Compte tenu de ces facteurs de confusion, le lien entre la prise d'un antipsychotique atypique et la survenue d'événements indésirables liés à l'hyperglycémie n'est pas entièrement élucidé. Toutefois, des études épidémiologiques 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.

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

Dyslipidémie

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

Gain de poids

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

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

Hyperprolactinémie

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

Les expériences réalisées sur culture tissulaire indiquent qu'environ un tiers des cancers du sein sont dépendants de la prolactine *in vitro*, un facteur qui pourrait se révéler important lorsque l'on envisage de prescrire un de ces agents à une personne chez qui un cancer du sein a été antérieurement dépisté. Bien que certains troubles, telles la galactorrhée, l'aménorrhée, la gynécomastie et l'impuissance, aient été signalés avec la prise de médicaments qui augmentent la prolactinémie, la portée clinique de l'élévation de ce taux demeure inconnue chez la plupart des patients. Une hyperprolactinémie prolongée, accompagnée d'un hypogonadisme, peut entraîner une baisse de la densité minérale osseuse, aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Comme on le trouve fréquemment avec les antagonistes des récepteurs dopaminergiques D₂, l'administration prolongée de rispéridone dans le cadre d'études de carcinogénicité chez le rongeur s'est traduite par une fréquence plus élevée d'hyperplasie ou de tumeurs atteignant l'hypophyse, les glandes mammaires et les cellules endocrines du pancréas (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogénèse et mutagenèse). Cependant, ni les études cliniques ni les études épidémiologiques menées à ce jour n'ont permis d'établir un lien entre l'administration prolongée d'agents appartenant à cette classe pharmacologique et la tumorigénèse chez l'être humain; les données disponibles sont jugées trop limitées pour être concluantes à ce stade. Le potentiel carcinogène de la palipéridone, un métabolite actif de la rispéridone, a été évalué à partir d'études menées sur la rispéridone chez la souris et le rat.

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

Gastro-intestinal

Risque d'obstruction gastro-intestinale

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

Effet antiémétique

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

Génito-urinaire

Priapisme

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

Hématologique

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

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

Parmi les facteurs de risque possibles de leucopénie/neutropénie figurent une faible leucocytémie préexistante et des antécédents de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse. Les patients ayant déjà présenté par le passé une faible leucocytémie d'importance clinique ou une leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse devraient faire l'objet d'une surveillance fréquente au cours des premiers mois de traitement. L'interruption du traitement par Mylan-Paliperidone 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 de Mylan-Paliperidone doit être interrompue chez les patients qui manifestent une neutropénie grave (taux absolu des polynucléaires neutrophiles $< 1 \times 10^9/L$). De plus, il faut effectuer le suivi de la leucocytémie chez ces patients, jusqu'à leur rétablissement (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation).

Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolie 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 de palipéridone, il faut identifier tous les facteurs de risque possibles de TEV et mettre en œuvre des mesures préventives.

Hépatique/biliaire/pancréatique

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

similaire à celle observée chez des sujets sains. L'effet de l'insuffisance hépatique grave est inconnu.

Immunitaire

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques

Post-commercialisation, on a signalé des cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques associés à l'utilisation de médicaments antipsychotiques atypiques similaires de cette classe.

Neurologique

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

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

Le SMN se manifeste par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une altération de l'état mental (des signes catatoniques, entre autres) et des signes d'instabilité du système nerveux autonome (irrégularité de la tension artérielle, tachycardie, arythmie cardiaque et diaphorèse). Il peut également se traduire par une élévation du taux de créatine phosphokinase, une 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 Mylan-Paliperidone, et des autres médicaments non essentiels à un traitement parallèle; (2) l'instauration d'un traitement symptomatique intensif et une surveillance médicale étroite; et (3) le traitement de tout problème médical grave concomitant pour lequel il existe un traitement spécifique. Les stratégies de traitement pharmacologique spécifiques du SMN non compliqué ne font l'objet d'aucun consensus.

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

Dyskinésie tardive (DT)

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

Le risque de DT et la probabilité que celle-ci devienne irréversible augmenteraient avec la durée

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

Compte tenu de ces observations, Mylan-Paliperidone doit être prescrit de façon à réduire au minimum le risque de DT. Comme c'est le cas avec les autres antipsychotiques, Mylan-Paliperidone 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 Mylan-Paliperidone il faut envisager l'arrêt du traitement. Toutefois, certains patients peuvent nécessiter un traitement par Mylan-Paliperidone malgré la présence du syndrome.

Symptômes extrapyramidaux (SEP) et psychostimulants

La prudence est de mise chez les patients qui reçoivent à la fois 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**).

Effet potentiel sur les fonctions cognitives et motrices

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

Crises convulsives

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

Maladie de Parkinson et démence avec corps de Lewy

Les médecins devraient peser les risques et les avantages lorsqu'ils prescrivent des antipsychotiques, y compris Mylan-Paliperidone, aux patients atteints de la maladie de Parkinson

ou de la démence avec corps de Lewy. Ces deux groupes de patients pourraient en effet présenter un risque plus élevé de syndrome malin des neuroleptiques en plus d'une sensibilité accrue aux antipsychotiques. Cette sensibilité accrue peut se manifester par une confusion mentale, une obnubilation et une instabilité posturale entraînant des chutes fréquentes, ainsi que par des symptômes extrapyramidaux.

Ophthalmologique

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 α_1 , comme la palipéridone (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**).

Cette variante du syndrome de pupille étroite est caractérisée par un iris flasque qui s'enroule en réaction aux courants d'irrigation peropératoires, un myosis peropératoire progressif malgré une dilatation préopératoire à l'aide de médicaments mydriatiques standards, et un prolapsus potentiel de l'iris vers les incisions de phacoémulsification. Le syndrome de l'iris hypotonique peropératoire peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'intervention chirurgicale. L'utilisation actuelle ou antérieure de médicaments exerçant un effet antagoniste sur les récepteurs adrénergiques α_1 doit être signalée à l'ophtalmologiste avant l'intervention chirurgicale. Le bienfait possible de l'arrêt du traitement par un antagoniste du récepteur α_1 avant une chirurgie de la cataracte n'a pas encore été établi et doit être évalué par rapport au risque lié à l'arrêt d'un traitement antipsychotique.

Psychiatrique

Suicide

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

Rénal

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

Populations particulières

Femmes enceintes :

Effets tératogènes

L'innocuité de la palipéridone pendant la grossesse n'a pas été établie chez l'être humain.

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 évalué 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 % : 1,02-1,56). 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.

Une légère élévation du taux de mortalité fœtale a été observée chez les animaux de laboratoire ayant reçu une forte dose de palipéridone. Cette forte dose a eu un effet toxique chez les mères. Aucun effet délétère particulier n'a été observé chez la progéniture à des doses de 20 à 34 fois plus élevées que la dose maximale chez l'être humain.

Effets non tératogènes

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

Mylan-Paliperidone 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 de la palipéridone sur le travail et l'accouchement chez l'être humain n'est pas connu.

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

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

On a observé un gain de poids en lien avec l'administration d'antipsychotiques atypiques à des

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

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

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

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

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

Patients gériatriques atteints de démence

Mortalité globale

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

Utilisation concomitante avec le furosémide

Mylan-Paliperidone 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.

Mylan-Paliperidone 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 le décès, comparativement au placebo. Mylan-Paliperidone n'est pas indiqué dans le traitement des patients âgés atteints de démence.

Dysphagie

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament signalés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

Études de courte durée contrôlées par placebo

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

1. Trois études à doses fixes de six semaines contrôlées par placebo et menées chez des patients schizophrènes non gériatriques (âge moyen de 38 ans). Les doses étudiées au cours des trois essais étaient de 3, 6, 9, 12 et 15 mg par jour (voir **Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES**).
2. Deux études de six semaines contrôlées par placebo comprenant une étude à deux doses en groupes parallèles et une étude à doses variables, ont été menées auprès de patients atteints de troubles psychotiques apparentés (diagnostic de trouble schizo-affectif selon la classification du DSM-IV). Dans une des études, 206 patients ont été répartis de manière à recevoir soit 6 mg de palipéridone une fois par jour avec la possibilité de diminuer la dose à 3 mg (n = 108), soit 12 mg de palipéridone une fois par jour avec la possibilité de diminuer la dose à 9 mg (n = 98). Dans l'autre étude, 214 patients ont reçu des doses variables de palipéridone (de 3 à 12 mg une fois par jour) (voir **Monographie de produit**,

PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES).

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

Événements indésirables associés à l'arrêt du traitement

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

Effets indésirables souvent observés

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

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

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

Classe de systèmes-organes Terme extrait du dictionnaire	Palipéridone				
	Placebo (n = 355) (%)	3 mg (n = 127) (%)	6 mg (n = 235) (%)	9 mg (n = 246) (%)	12 mg (n = 242) (%)
Pourcentage total de sujets ayant eu des événements indésirables	66	72	66	70	76
Affection cardiaques					
Bloc auriculo-ventriculaire 1 ^{er} degré	1	2	0	2	1
Bradycardie	1	0	1	1	2
Bloc de branche du faisceau de His	2	3	1	3	< 1
Palpitations	0	2	1	0	1
Arythmie sinusale	0	2	1	1	< 1
Tachycardie sinusale	4	9	4	4	7
Tachycardie	3	2	7	7	7

Classe de systèmes-organes Terme extrait du dictionnaire	Palipéridone				
	Placebo (n = 355)	3 mg (n = 127)	6 mg (n = 235)	9 mg (n = 246)	12 mg (n = 242)
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Pourcentage total de sujets ayant eu des événements indésirables	66	72	66	70	76
Affections oculaires					
Sécheresse oculaire	0	2	0	< 1	< 1
Crise oculogyre	0	0	0	2	0
Vision trouble	1	1	< 1	0	2
Affections gastro-intestinales					
Douleur abdominale	1	0	2	1	1
Douleur abdominale haute	1	1	3	2	2
Diarrhée	2	1	1	1	2
Bouche sèche	1	2	3	1	3
Dyspepsie	4	2	3	2	5
Nausées	5	6	4	4	4
Hypersécrétion salivaire	< 1	0	< 1	1	4
Gêne de l'estomac	< 1	2	1	< 1	1
Douleur dentaire	1	2	2	2	2
Vomissements	5	2	3	4	5
Troubles généraux et anomalies au site d'administration					
Asthénie	1	2	< 1	2	2
Fatigue	1	2	1	2	2
Fièvre	1	1	< 1	2	2
Infections et infestations					
Bronchite	< 1	0	1	< 1	1
Rhinopharyngite	3	3	2	2	2
Rhinite	< 1	0	1	0	< 1
Infection des voies respiratoires supérieures	1	1	1	1	1
Infection virale	< 1	0	< 1	1	1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures					
Chute	< 1	0	1	0	0
Investigations					
Alanine aminotransférase augmentée	1	1	2	1	1
Créatine phosphokinase sanguine augmentée	1	1	2	0	< 1
Insulinémie augmentée	1	2	1	1	< 1
Pression artérielle augmentée	1	2	< 1	< 1	1
Triglycéridémie augmentée	< 1	2	< 1	0	0
Intervalle QT corrigé prolongé à l'ECG	3	3	4	3	5
Onde T anormale à l'ECG	1	2	1	2	1
Onde T inversée à l'ECG	1	0	< 1	1	1
ECG anormal	0	0	0	2	1
Fréquence cardiaque augmentée	1	3	1	< 1	1
Peptide C-insuline augmenté	1	2	1	1	0
Poids diminué	1	2	0	0	0

Palipéridone					
Classe de systèmes-organes	Placebo (n = 355)	3 mg (n = 127)	6 mg (n = 235)	9 mg (n = 246)	12 mg (n = 242)
Terme extrait du dictionnaire	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Pourcentage total de sujets ayant eu des événements indésirables	66	72	66	70	76
Poids augmenté	1	1	0	2	2
Troubles du métabolisme et de la nutrition					
Appétit diminué	0	2	< 1	< 1	1
Appétit augmenté	< 1	2	0	1	1
Affections musculosquelettiques et des tissus conjonctifs					
Arthralgie	1	0	2	1	0
Dorsalgie	1	1	1	1	2
Rigidité musculaire	0	1	0	1	< 1
Cervicalgie	< 1	0	0	0	1
Douleur dans un membre	1	0	1	0	2
Douleur dans l'épaule	0	1	1	1	1
Affections du système nerveux					
Acathésie	4	4	3	8	10
Étourdissements	4	6	5	4	5
Dyskinésie	1	0	< 1	< 1	2
Dystonie	1	1	1	4	4
Trouble extrapyramidal	2	5	2	7	7
Céphalées	12	11	12	14	14
Hypertonie	1	2	1	4	3
Parkinsonisme	0	0	< 1	2	1
Sédation	4	1	5	3	6
Somnolence	3	5	3	7	5
Syncope	< 1	1	1	1	< 1
Tremblements	3	3	3	4	3
Affections psychiatriques					
Agression	1	2	< 1	1	1
Anxiété	8	9	7	6	5
Dépression	< 1	0	1	< 1	< 1
Cauchemars	0	0	< 1	1	< 1
Idées suicidaires	1	2	1	< 1	< 1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					
Toux	1	3	2	3	2
Congestion nasale	1	1	1	1	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
Prurit	1	0	1	1	0
Affections vasculaires					
Hypotension	< 1	2	< 1	1	1

Palipéridone					
Classe de systèmes-organes	Placebo (n = 355)	3 mg (n = 127)	6 mg (n = 235)	9 mg (n = 246)	12 mg (n = 242)
Terme extrait du dictionnaire	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Pourcentage total de sujets ayant eu des événements indésirables	66	72	66	70	76
Hypotension orthostatique	1	2	1	2	4

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

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

Effets indésirables liés à la dose

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

Gériatrie

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

Symptômes extrapyramidaux (SEP)

Les données regroupées de trois études sur la schizophrénie, d'une durée de six semaines à doses fixes contre placebo menées chez des sujets adultes, ont fourni des renseignements sur les symptômes extrapyramidaux apparus en cours de traitement. Plusieurs méthodes ont été utilisées pour mesurer les SEP : (1) le score global à l'échelle Simpson-Angus, (2) le score global

d'évaluation clinique à l'échelle d'acathésie de Barnes, (3) l'emploi de médicaments anticholinergiques pour traiter les SEP apparus en cours de traitement et (4) l'incidence de cas de SEP signalés spontanément. Pour l'échelle Simpson-Angus, les cas de SEP signalés spontanément et l'emploi de médicaments anticholinergiques, on a observé une augmentation liée à la dose pour les doses de 9 mg et de 12 mg. On n'a observé aucune différence entre le placebo et la palipéridone à 3 mg et à 6 mg pour ces mesures de symptômes extrapyramidaux.

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

Pourcentage de patients adultes
Palipéridone

Groupe SEP	Placebo (n = 355)	3 mg 1 fois/jour (n = 127)	6 mg 1 fois/jour (n = 235)	9 mg 1 fois/jour (n = 246)	12 mg 1 fois/jour (n = 242)
Parkinsonisme ^a	9	11	3	15	14
Acatésie ^b	6	6	4	7	9
Emploi de médicaments anticholinergiques ^c	10	10	9	22	22

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

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

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

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

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

Groupe SEP	Pourcentage de patients adultes Palipéridone				
	Placebo (n = 355)	3 mg 1 fois/jour (n = 127)	6 mg 1 fois/jour (n = 235)	9 mg 1 fois/jour (n = 246)	12 mg 1 fois/jour (n = 242)
Pourcentage de l'ensemble des patients ayant des EI liés aux SEP	11,0	12,6	10,2	25,2	26,0
Dyskinésie	3,4	4,7	2,6	7,7	8,7
Dystonie	1,1	0,8	1,3	5,3	4,5
Hypercinésie	3,9	3,9	3,0	8,1	9,9
Parkinsonisme	2,3	3,1	2,6	7,3	6,2
Tremblements	3,4	3,1	2,6	4,5	3,3

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

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

Le groupe hypercinésie comprend : acathésie, hypercinésie.

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

Le groupe tremblements comprend : tremblement.

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

Modifications de l'ECG

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

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Dans les données regroupées des trois études de six semaines à doses fixes contrôlées par placebo menées chez des sujets adultes et les données regroupées de deux études supplémentaires de six semaines contrôlées par placebo menées chez des sujets adultes, les comparaisons entre les groupes n'ont mis en évidence aucune différence médicalement significative entre la palipéridone et le placebo quant à la proportion de patients présentant des changements d'importance clinique potentielle au niveau des mesures courantes de paramètres biologiques, hématologiques ou d'analyse d'urine. De même, il n'y avait aucune différence entre la palipéridone et le placebo dans l'incidence d'abandons de l'étude en raison de changements dans les paramètres hématologiques, biologiques ou d'analyse d'urine, notamment au niveau des mesures des changements moyens par rapport au départ dans la glycémie à jeun, l'insuline, le peptide C, les triglycérides, le HDL, le LDL et le cholestérol total. Toutefois, la palipéridone a été associée à des augmentations du taux de prolactine sérique (voir **MISES EN GARDE ET**

PRÉCAUTIONS, Endocrinien/Métabolisme). Dans les trois études à doses fixes contrôlées par placebo sur la schizophrénie, l'augmentation moyenne maximale de la prolactinémie a généralement été observée au 15^e jour de traitement (première mesure depuis le départ) et la prolactinémie en fin d'étude est demeurée supérieure au taux de départ. La fréquence des événements indésirables pouvant être liés à la prolactine était faible et similaire à celle observée dans les groupes ayant reçu un placebo.

Constipation :

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

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

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

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

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

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

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

Affections du système immunitaire : *rare* : réaction anaphylactique

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

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

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

Affections du système nerveux : *très fréquente* : céphalées; *fréquentes* : acathésie, étourdissements, dystonie, trouble extrapyramidal, hypertonie, sédation, somnolence, tremblements; *peu fréquentes* : bradykinésie, étourdissements orthostatiques, bave, dysarthrie,

dyskinésie, convulsion grand mal, léthargie, parkinsonisme, syncope; *rare* : démarche parkinsonienne

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les résultats de l'essai mené auprès des adolescents indiquent un profil d'événements indésirables

qualitativement similaire à celui qui caractérise les adultes et une incidence plus élevée des événements indésirables apparus en cours de traitement associés à la somnolence, des effets indésirables liés aux SEP et de gain de poids chez les adolescents comparativement aux adultes.

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

Événements liés aux symptômes extrapyramidaux (SEP) :

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

Gain de poids :

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

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

On dispose de données limitées concernant une étude contrôlée par placebo menée chez les adolescents, et la majorité des patients avaient reçu un traitement par d'autres antipsychotiques avant de participer à cette étude.

Par conséquent, ces données ne peuvent être considérées comme étant entièrement prédictives des effets de la palipéridone à libération prolongée sur les paramètres métaboliques lors de son utilisation chez les adolescents atteints de schizophrénie. Les études publiées ont révélé que les effets indésirables de médicaments antipsychotiques atypiques sur le poids, le glucose et le métabolisme des lipides peuvent être plus élevés chez les enfants et les adolescents n'ayant jamais pris d'antipsychotiques que ceux ayant déjà été traités par des antipsychotiques.

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

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

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

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

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

Affections gastro-intestinales : gêne abdominale

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur musculosquelettique

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

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

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

Affections du système immunitaire : hypersensibilité

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

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

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

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

Affections oculaires : conjonctivite, sécheresse oculaire, larmoiement augmenté, photophobie, anomalie des mouvements oculaires, infection oculaire, révulsion oculaire, glaucome, hyperémie oculaire

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

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

Affections vasculaires : bouffées vasomotrices, hypertension, ischémie

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

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

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

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

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

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

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

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

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : chute

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

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

Très fréquents	$\geq 1/10$
Fréquents	$\geq 1/100$ à $< 1/10$
Peu fréquents	$\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$
Rares	$\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$
Très rares	$< 1/10\ 000$, y compris des rapports isolés
Fréquence inconnue	Les données disponibles ne permettent pas de faire une estimation

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

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

<i>Très rares</i>	Rétention urinaire
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	
<i>Très rares</i>	Syndrome de sevrage médicamenteux chez les nouveau-nés
Affections des organes de reproduction et du sein	
<i>Très rares</i>	Priapisme
Troubles généraux	
<i>Très rares</i>	Hypothermie

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

Les antipsychotiques atypiques, comme la palipéridone, ont été associés à des cas d'apnée du sommeil, avec ou sans gain de poids concomitant. Mylan-Paliperidone 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 Mylan-Paliperidone.

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 palipéridone diffèrent considérablement de ceux des formulations orales de rispéridone à libération immédiate ainsi que de ceux 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 sur l'innocuité de la rispéridone administrée par voie orale et de la rispéridone injectable à longue durée d'action tirés des études cliniques et de la surveillance depuis la mise sur le marché qui pourraient s'étendre à palipéridone se trouvent dans les renseignements thérapeutiques de la rispéridone.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

La prudence est recommandée lorsque l'on prescrit Mylan-Paliperidone avec des médicaments connus pour entraîner un allongement de l'intervalle QT.

Effets potentiels de la palipéridone sur d'autres médicaments

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

clairance des médicaments qui empruntent ces voies métaboliques d'une manière cliniquement significative. La palipéridone ne devrait pas non plus présenter des propriétés d'induction enzymatique.

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 Mylan-Paliperidone en association avec d'autres médicaments qui agissent sur le SNC et avec l'alcool. Il se peut que la palipéridone exerce un effet antagoniste sur l'action de la lévodopa et d'autres agonistes de la dopamine.

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

Une interaction pharmacocinétique entre la palipéridone et le lithium est peu probable.

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

Effets potentiels d'autres médicaments sur la palipéridone

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

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

Carbamazépine et autres inducteurs enzymatiques puissants du CYP3A4 :

La co-administration de palipéridone une fois par jour avec 200 mg de carbamazépine deux fois par jour a entraîné une diminution d'environ 37 % de la C_{max} et de l'ASC moyennes de la palipéridone à l'état d'équilibre. Comme on le voit souvent avec les inducteurs enzymatiques du

CYP3A4, la carbamazépine est également un inducteur de la glycoprotéine P (P-gp). Bien que des études *in vitro* aient montré que la palipéridone est à la fois un substrat de la glycoprotéine P et du CYP3A4, les effets relatifs de la P-gp et du CYP3A4 sur les changements des paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été élucidés.

Quand on instaure un traitement par la carbamazépine, on devrait réévaluer la dose de Mylan-Paliperidone et l'augmenter en cas de besoin. Inversement, lorsqu'on arrête le traitement par la carbamazépine, on devrait réévaluer la dose de Mylan-Paliperidone et la réduire si nécessaire. Jusqu'à ce que des données plus complètes soient disponibles, on devrait étendre ces recommandations aux autres inducteurs puissants du 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.

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

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 la rispéridone.

Utilisation concomitante de Mylan-Paliperidone et de rispéridone ou de palmitate de palipéridone par voie injectable

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

Utilisation concomitante de Mylan-Paliperidone 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, Neurologique**).

Interactions médicament-aliment

Après l'administration d'un comprimé unique de palipéridone à libération prolongée (12 mg) à des sujets ambulatoires sains avec un repas standard riche en matières grasses et en calories, les valeurs moyennes de C_{max} et d'ASC de la palipéridone ont augmenté respectivement de 60 % et de 54 %, comparativement à l'administration du même comprimé à jeun. Même si la présence ou

l'absence de nourriture au moment de la prise de la palipéridone peut augmenter ou diminuer l'exposition à la palipéridone, ces changements ne sont pas jugés cliniquement pertinents. Les essais cliniques ayant établi l'innocuité et l'efficacité de la palipéridone ont été réalisés sans tenir compte de l'heure des repas.

Interactions médicament- plante médicinale

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

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

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

Effets du médicament sur le style de vie

Tabagisme

Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé selon que le sujet fume ou non. D'après 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 entre les fumeurs et les nonfumeurs.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes

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

Dans les essais cliniques, un intervalle posologique de 3 à 12 mg/jour a été étudié. L'efficacité a été observée avec toutes les doses, mais il y avait une augmentation des effets indésirables en

fonction de la dose (voir EFFETS INDÉSIRABLES et *Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES*).

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

Insuffisants hépatiques

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

Insuffisants rénaux

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

Pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave (clairance de la créatinine = 10 à < 50 ml/min) la dose initiale recommandée de palipéridone est de 3 mg un jour sur deux. Cette dose peut être augmentée par la suite jusqu'à 3 mg une fois par jour après réévaluation clinique.

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

Gériatrie

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

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de la palipéridone chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

Autres populations particulières

Aucune modification de la posologie de la palipéridone n'est recommandée en fonction du sexe, de la race ou du tabagisme.

SURDOSAGE

Symptômes

En général, les signes et symptômes auxquels on peut s'attendre correspondent à une manifestation excessive des effets pharmacologiques connus de la palipéridone, c'est-à-dire la

somnolence et la sédation, la tachycardie et l'hypotension, l'allongement de l'intervalle QT et les symptômes extrapyramidaux. Des torsades de pointes et une fibrillation ventriculaire ont été signalées chez un patient ayant reçu une surdose. En cas de surdosage aigu, il faut envisager la possibilité d'effets dus à une polypharmacie.

Traitement

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Comme le mécanisme d'action des autres médicaments efficaces dans le traitement de la schizophrénie, celui de la palipéridone est inconnu. Il a néanmoins été avancé que l'activité thérapeutique du médicament dans la schizophrénie était médiée par l'effet antagoniste s'exerçant à la fois sur les récepteurs dopaminergiques de type 2 (D₂) et sur les récepteurs sérotoninergiques de type 2 (5HT_{2A}). L'inhibition de récepteurs autres que les récepteurs D₂ et 5HT_{2A} pourrait expliquer certains autres effets de la palipéridone.

Pharmacodynamie

Caractéristiques de la préparation

Le contrôle de la vitesse de libération de la palipéridone grâce à la technologie de la libération prolongée se traduit par un profil pharmacocinétique caractérisé par une absorption plus lente que celle d'une préparation à libération immédiate, et ainsi un profil de concentration plasmatique ascendant sur les 24 heures du premier jour de traitement. Dans des études menées sur la palipéridone et la rispéridone, la préparation de palipéridone au profil ascendant s'est révélée avoir un effet différentiel sur l'hypotension orthostatique par rapport à une préparation au profil «

plat » (libération immédiate). Dans une des études (n = 27), la palipéridone administrée de façon à obtenir un profil ascendant (dose totale de 4 mg) s'est traduite par une fréquence plus faible d'hypotension orthostatique (32 %) comparativement à une dose moins élevée de rispéridone à libération immédiate (2 mg) (46 %). Le profil de libération prolongée a été associé à une fréquence plus faible d'hypotension orthostatique et permet d'instaurer le traitement à une dose efficace sans ajustement posologique, comme le requièrent habituellement les antipsychotiques pour tenir compte du problème initial d'intolérance orthostatique.

Pharmacocinétique

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

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

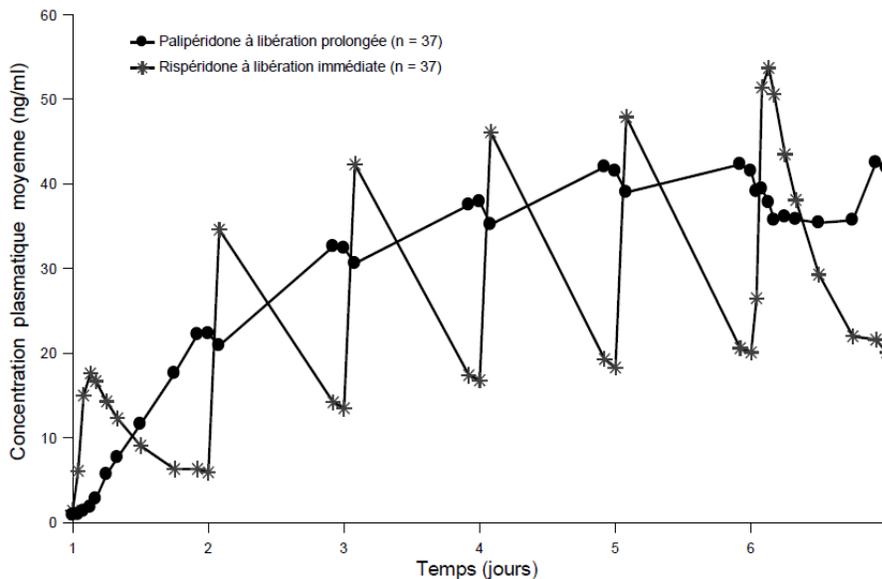


Figure 1.1 Profil des concentrations à l'état d'équilibre après l'administration de 12 mg de palipéridone sous forme de six comprimés à libération prolongée de 2 mg chacun administrés une fois par jour pendant six jours (les concentrations de palipéridone sont représentées) et après l'administration de

rispéridone à libération immédiate à raison de 2 mg par jour, le jour 1, et de 4 mg par jour, du jour 2 au jour 6 (les concentrations de palipéridone + rispéridone sont représentées).

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

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

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

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

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

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

Populations et états pathologiques particuliers

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

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

Race : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en fonction de la race. L'analyse pharmacocinétique de populations n'a révélé aucune différence liée à la race dans la pharmacocinétique de la palipéridone suivant l'administration de palipéridone. Aucune différence n'a été observée lors d'une étude pharmacocinétique portant sur des sujets japonais et des sujets de race blanche.

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

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

Tabagisme : Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé selon que le sujet fume ou non. D'après des études *in vitro* utilisant des enzymes hépatiques humains, la palipéridone n'est

pas un substrat du CYP1A2. Par conséquent, le tabagisme ne devrait avoir aucun effet sur la pharmacocinétique de la palipéridone. Conformément à ces résultats *in vitro*, l'évaluation pharmacocinétique de populations n'a révélé aucune différence entre fumeurs et non-fumeurs.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver Mylan-Paliperidone entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de l'humidité.

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

Les comprimés Mylan-Paliperidone à 3 mg et à 6 mg sont des comprimés à libération prolongée offerts en flacons de PEHD de 30 et de 100 comprimés.

Composition

Les comprimés Mylan-Paliperidone à 3 mg sont présentés sous forme de comprimés pelliculés blancs, ronds et biconvexes, portant l'inscription **M** sur **PD3** en encre noire sur une face du comprimé et sans inscription sur l'autre.

Chaque comprimé contient 3 mg de palipéridone et les ingrédients non médicinaux suivants : hydroxytoluène butylé, acétate de cellulose, dioxyde de silice colloïdal, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, hydroxypropyl cellulose, polyéthylène glycol, oxyde de polyéthylène, chlorure de sodium, fumarate de stéaryle sodique et talc.

L'enrobage contient : hydroxypropylméthyl cellulose, oxyde de fer noir, alcool polyvinylique, polyéthylène glycol, propylène glycol, talc et dioxyde de titane.

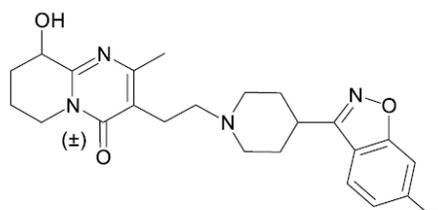
Les comprimés Mylan-Paliperidone à 6 mg sont présentés sous forme de comprimés pelliculés beige pâle, ronds et biconvexes avec l'inscription **M** sur **PD6** en encre noire sur une face du comprimé et sans inscription sur l'autre.

Chaque comprimé contient 6 mg de palipéridone et les suivantes ingrédients non médicinaux : Hydroxytoluène butylé, acétate de cellulose, dioxyde de silice colloïdal, FD&C bleu n° 1, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, hydroxypropyl cellulose, polyéthylène glycol, oxyde de polyéthylène, chlorure de sodium, fumarate de stéaryle sodique et talc. L'enrobage contient : hydroxypropylméthyl cellulose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, alcool polyvinylique, polyéthylène glycol, propylène glycol, talc et dioxyde de titane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Palipéridone
Nom chimique :	(±)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroxy-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one (9RS)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl]-9-hydroxy-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one 4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one, 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroxy-2-methyl-
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₂₃ H ₂₇ FN ₄ O ₃ 426,49 g/mol
Formule développée :	 <p>The chemical structure of Paliperidone is shown. It consists of a central 4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one core. At the 3-position of this core, there is a 2-ethyl substituent. The ethyl chain is further substituted with a 4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl group. The piperidine ring is attached to the ethyl chain at the 2-position. The benzisoxazole ring system is attached to the piperidine ring at the 4-position and has a fluorine atom at the 6-position. The pyrimidine ring of the core has a hydroxyl group at the 9-position and a methyl group at the 2-position. The stereochemistry is indicated as (±).</p>
Propriétés physicochimiques :	La palipéridone est une poudre de couleur blanche à jaunâtre. pH = 7,64 (1% p/v solution dans l'eau) Coefficient de partage : log P = 1,410 +/- 0,415 Point de fusion : 179,6 °C – 180,2 °C La palipéridone est modérément soluble dans dichlorométhane, pratiquement insoluble dans l'eau, le méthanol, l'éthanol, l'acétone, l'acétate d'éthyle, le diméthyle formamide et le diméthylsulphoxyde; et librement soluble dans le chloroforme.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Comprimés à 3 mg

Une étude croisée avec permutation, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences, a été menée en double insu auprès d'adultes asiatiques sains, hommes (n = 34) et femmes (n = 30), à jeun, dans le but d'établir la bioéquivalence des comprimés Mylan-Paliperidone à 3 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) par rapport aux comprimés Invega® (palipéridone) à 3 mg (Janssen Inc.).

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Palipéridone (1 x 3 mg) N = 64 Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % **
ASC _t (ng•h/mL)	266,9 288,2 (41,0 %)	278,7 304,4 (44,0 %)	95,8 %	88,4 % - 103,7 %
ASC _{inf} (ng•h/mL)	287,8 312,1 (43,2 %)	302,9 331,8 (45,0 %)	95,0 %	87,9 % - 102,7 %
C _{max} (ng/mL)	6,6 7,1 (37,9 %)	7,4 8,0 (41,3 %)	89,7 %	83,2 % - 96,8 %
T _{max} [§] (h)	24,0 (11,0 – 28,0)	24,0 (11,0-28,0)	--	--
T _½ [€] (h)	22,1 (17,0 %)	22,8 (21,3 %)	--	--
*Comprimés Mylan-Paliperidone à 3 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC). †Comprimés Invega® à 3 mg achetés au Canada. ** Avons utilisé un paramètre transformé à l'aide de son logarithme naturel § Exprimé uniquement en tant que valeur médiane (fourchette). € Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).				

Une étude croisée avec permutation, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences, a été menée en double insu auprès d'adultes asiatiques sains, hommes (n = 24) et femmes (n = 12), non à jeun, dans le but d'établir la bioéquivalence des comprimés Mylan-Paliperidone à 3 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) par rapport aux comprimés Invega® (palipéridone) à 3 mg (Janssen Inc.).

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Palipéridone (1 x 3 mg) N = 36 Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % **
ASC _t (ng•h/mL)	302,4 336,3 (45,6 %)	302,0 342,1 (48,7 %)	100,1 %	91,0 % – 110,2 %
ASC _{inf} (ng•h/mL)	323,5 360,0 (45,5 %)	324,7 366,7 (48,0 %)	99,6 %	90,7 % – 109,4 %
C _{max} (ng/mL)	7,8 8,8 (49,9 %)	8,3 9,4 (50,9 %)	94,5 %	85,2 % – 104,8 %
T _{max} [§] (h)	22,0 (11,0 – 28,0 %)	22,0 (11,0-26,0)	--	--
T _{1/2} [€] (h)	21,7 (11,0 %)	21,8 (10,9 %)	--	--

*Comprimés Mylan-Paliperidone à 3 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC).
†Comprimés Invega® à 3 mg achetés au Canada.
** Avons utilisé un paramètre transformé à l'aide de son logarithme naturel
§ Exprimé uniquement en tant que valeur médiane (fourchette).
€ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

Comprimés à 6 mg

Une étude croisée avec permutation, à dose unique et à répartition aléatoire a été menée en insu auprès d'adultes asiatiques, hommes et femmes, en santé et à jeun (n = 49) afin d'établir la bioéquivalence des comprimés Mylan-Paliperidone (Mylan Pharmaceuticals ULC) à 6 mg par rapport aux comprimés Invega® (palipéridone) (Janssen Inc.) à 6 mg.

Les résultats de l'étude de bioéquivalence sont résumés dans le tableau suivant.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Palipéridone (1 x 6 mg) N = 49 Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % **
ASC _t (ng•h/mL)	364,27 384,24 (32,81 %)	396,26 443,86 (42,98 %)	91,93 %	82,45 % - 102,50 %
ASC _{inf} (ng•h/mL)	395,76 417,93 (33,54 %)	429,06 480,76 (43,61 %)	92,24 %	83,15 % - 102,33 %
C _{max} (ng/mL)	9,07 9,58 (32,92 %)	10,53 11,69 (43,01 %)	86,11 %	77,15 % - 96,11 %
T _{max} [§] (h)	24,00 (8,00 – 30,00)	24,00 (11,00-30,00)		
T _½ ^ε (h)	22,81 (18,46 %)	21,93 (13,12 %)		

* Comprimés Mylan-Paliperidone à 6 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC).

† Comprimés Invega® à 6 mg achetés au Canada.

* Ratio (A/B) = e^[LSMEAN of (LNA - LNB)]

** Avons utilisé un paramètre transformé à l'aide de son logarithme naturel

§ Exprimé uniquement en tant que valeur médiane (fourchette).

ε Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

Une étude croisée avec permutation, à dose unique et à répartition aléatoire a été menée en insu auprès d'adultes asiatiques, hommes et femmes, en santé et non à jeun (n = 45) afin d'établir la bioéquivalence des comprimés Mylan-Paliperidone (Mylan Pharmaceuticals ULC) à 6 mg par rapport aux comprimés Invega® (palipéridone) (Janssen Inc.) à 6 mg.

Les résultats de l'étude de bioéquivalence sont résumés dans le tableau suivant.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Palipéridone (1 x 6 mg) N = 45 Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude *	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % **
ASC _t (ng•h/mL)	535,56 581,65 (39,26 %)	534,33 573,36 (42,46 %)	100,23 %	90,83 % - 110,60 %
ASC _{inf} (ng•h/mL)	586,89 635,47 (38,46 %)	580,85 623,54 (42,32 %)	101,04 %	92,09 % - 110,86 %
C _{max} (ng/mL)	13,63 14,68 (38,75 %)	13,97 14,94 (41,31 %)	97,56 %	88,72 % - 107,28 %
T _{max} § (h)	24,00 (11,00 – 28,00)	24,00 (18,00-28,00)		
T _{1/2} € (h)	22,80 (13,47 %)	22,55 (13,36 %)		

* Comprimés Mylan-Paliperidone à 6 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC).

† Comprimés Invega® à 6 mg achetés au Canada.

* Ratio (A/B) = e^[LSMEAN of (LNA - LNB)]

** Avons utilisé un paramètre transformé à l'aide de son logarithme naturel

§ Exprimé uniquement en tant que valeur médiane (fourchette).

€ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

Adultes

Essais sur la schizophrénie

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

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

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

l'échelle PANSS entre le début et la fin de l'étude.

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

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

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

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

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

	Placebo	Palipéridone			
		3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
RN076477-SCH-303	(n = 126)		(n = 123)	(n = 122)	(n = 129)
n	126		123	122	129
Moyenne au départ	94,1		94,4	93,2	94,6
Changement moyen	-4,1		-17,9	-17,2	-23,3
Valeur p (p/r au placebo) ^{a,b}			< 0,001	< 0,001	< 0,001
RN076477-SCH-304	(n = 105)		(n = 111)		(n = 111)
n	105		110		111
Moyenne au départ	93,6		92,3		94,1
Changement moyen	-8,0		-15,7		-17,5
Valeur p (p/r au placebo) ^{a,b}			0,006		< 0,001
RN076477-SCH-305	(n = 120)	(n = 123)		(n = 123)	
n	120	123		123	
Moyenne au départ	93,9	91,6		93,9	
Changement moyen	-2,8	-15,0		-16,3	
Valeur p (p/r au placebo) ^{a,b}		< 0,001		< 0,001	

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

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

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

Essais sur les autres troubles psychotiques apparentés

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

Dans l'un de ces essais, l'efficacité a été évaluée chez 211 patients recevant des doses variables de palipéridone (3 à 12 mg une fois par jour). Dans l'autre étude, l'efficacité a été évaluée chez 203 patients répartis entre deux niveaux posologiques de palipéridone, soit 6 mg avec la possibilité de diminuer à 3 mg ($n = 105$) une fois par jour, soit 12 mg avec la possibilité de diminuer à 9 mg ($n = 98$) une fois par jour. Les deux études comprenaient des patients qui recevaient la palipéridone soit en monothérapie [sans thymorégulateurs et/ou sans antidépresseurs (55%)], soit comme traitement complémentaire de thymorégulateurs et/ou d'antidépresseurs (45 %). Le valproate et le lithium étaient les thymorégulateurs le plus souvent utilisés. Les antidépresseurs le plus souvent utilisés étaient des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). La palipéridone était administrée le matin sans tenir compte des repas. Les études ont été menées aux États-Unis, en Europe de l'Est, en Russie et en Asie.

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

Les résultats obtenus à l'échelle PANSS, par comparaison au groupe placebo, étaient supérieurs dans le groupe recevant de la palipéridone dans l'étude à doses variables (doses allant de 3 à 12 mg par jour, dose modale moyenne de 8,6 mg par jour) et dans le groupe recevant la dose plus élevée de palipéridone (12 mg par jour avec possibilité de diminuer à 9 mg par jour) dans l'étude comprenant deux niveaux posologiques. Les variations moyennes entre le début et la fin de l'étude à doses variables étaient de -20,0 pour le groupe palipéridone et de -10,8 pour le groupe placebo ($p < 0,001$). Dans l'étude à deux niveaux posologiques, ces mêmes variations étaient de -30,6 pour le groupe recevant la dose la plus élevée de palipéridone et de -21,7 pour le groupe

placebo ($p = 0,003$). Des améliorations ont également été observées dans les résultats numériques obtenus aux échelles HAM-D-21 et YMRS. Dans le groupe de l'étude à deux niveaux posologiques qui recevait la dose plus faible (6 mg par jour avec la possibilité de diminuer à 3 mg par jour), le traitement par la palipéridone n'a pas engendré de différence statistiquement significative au niveau des résultats obtenus à l'échelle PANSS par comparaison au placebo.

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie préclinique

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

La palipéridone affiche une affinité environ 15 fois supérieure pour les récepteurs 5-HT_{2A} lorsqu'on la compare à la clozapine, et une affinité environ 120 fois supérieure comparativement à l'halopéridol. Son affinité pour les récepteurs D₂ s'est révélée environ 20 fois plus élevée comparativement à la clozapine, et seulement deux à trois fois plus faible par rapport à l'halopéridol. La palipéridone diffère de la clozapine et de l'halopéridol par la pente remarquablement douce de sa courbe d'occupation des sites de liaison des récepteurs D₂ en fonction de la dose.

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

Pharmacologie cardiovasculaire

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

Pharmacocinétique préclinique

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

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

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

Interactions médicamenteuses

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

TOXICOLOGIE

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

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

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

Les études de génotoxicité ont donné des résultats négatifs.

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

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

Lors d'une étude de toxicité, d'une durée de 7 semaines, menée sur des rats qui recevaient de la palipéridone par voie orale (0,16; 0,63 ou 2,5 mg/kg/jour), ce qui correspond à 0,12, à 0,5 et à 1,8 fois l'exposition orale maximale chez l'adolescent humain (12 mg/jour, calculée en mg/m²), des signes cliniques au niveau du SNC et une élévation des taux de prolactinémie ont été observés chez les rats des deux sexes, ainsi qu'une pseudo grossesse chez les femelles à toutes les doses. Cependant, aucun effet n'a été observé au niveau de la croissance, de la maturation sexuelle et de la capacité de reproduction après l'arrêt du traitement. En général, des doses orales pouvant atteindre 2,5 mg/kg/jour n'ont produit aucun effet au niveau du développement neurocomportemental chez les rats des deux sexes, à l'exception d'un dysfonctionnement en ce qui a trait à l'apprentissage et à la mémoire chez les femelles ayant reçu une dose de 2,5 mg/kg/jour. Il n'y avait donc pas de marge de sécurité. Cet effet n'a pas été observé dans le cadre de tests quotidiens répétés après l'arrêt du traitement.

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

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

RÉFÉRENCES

1. Kramer M, Simpson G, Maciulis V *et al.* Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:6-14.
2. Kane J, Canas F, Kramer M *et al.* Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled trial. *Schizophrenia Res* 2007;90:147-161.
3. Marder S, Kramer M, Ford L *et al.* Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2007; 62(12) Dec 15 – 1363-70.
4. Davidson M *et al.* Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007; 93:117-130.
5. Lindenmayer JP, Grochowski S, Hyman RB. Five factor model of schizophrenia: replication across samples. *Schizophr Res* 1995;14:229-234.
6. Bell MD, Lysaker PH, Beam-Goulet JL *et al.* Five-component model of schizophrenia: assessing the factorial invariance of the Positive and Negative Syndrome Scale. *Psychiatry Res* 1994;52:295-303.
7. Morosini PL, Magliano L, Brambilla L *et al.* Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2000;101:323-329.
8. Tzimos A, Samokhvalov V, Kramer M *et al.* Safety and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in elderly patients with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study with six-month open-label extension. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16: 31-43.
9. Canuso CM, Lindenmayer JP, Kosik-Gonzalez C, Carothers J, Turkoz I, Bossie CA, Schooler N. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of two dose ranges of paliperidone ER in the treatment of subjects with schizoaffective disorder, *Journal of Clinical Psychiatry* 2010; 71 (5):587-589.
10. Canuso CM, Schooler N, Carothers J, Turkoz I, Kosik-Gonzales C, Bossie C *et al.* Paliperidone Extended-Release in Schizoaffective Disorder: A Randomized, Controlled Study Comparing a Flexible Dose With Placebo in Patients Treated With and Without Antidepressants and/or Mood Stabilizers. *Journal of Clinical Psychopharmacology* octobre 2010; 30(5):487-495.
11. INVEGA[®], Janssen Inc., Monographie de produit datée du : le 10 Septembre 2018, Numéro de contrôle :217288.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Mylan-Paliperidone

Comprimés de palipéridone à libération prolongée

3 mg et 6 mg

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Mylan-Paliperidone appartient à un groupe de médicaments appelés antipsychotiques.

Mylan-Paliperidone est un médicament d'ordonnance utilisé pour traiter les symptômes de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés.

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

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

- les hallucinations
 - voir, ressentir, entendre ou sentir des choses qui n'existent pas
- les idées fausses
 - croire des choses qui ne sont pas vraies
- la paranoïa
 - se sentir persécuté ou ne pas faire confiance aux autres et se sentir très méfiant

- le fait d'éviter la famille et les amis et de vouloir rester seul

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

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

Les effets de ce médicament :

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

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

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

Une réaction allergique peut se manifester par des démangeaisons, une éruption cutanée, un gonflement du visage, des lèvres ou de la langue, ou par de l'essoufflement. **En cas d'apparition d'un de ces symptômes, communiquez immédiatement avec le médecin.**

Mylan-Paliperidone n'est pas recommandé chez les personnes de moins de 18 ans.

L'ingrédient médicinal est :

La palipéridone.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Comprimés à 3 mg : hydroxytoluène butylé, acétate de cellulose, dioxyde de silice colloïdal, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, hydroxypropyl cellulose, polyéthylène glycol, oxyde de polyéthylène, chlorure de sodium, fumarate de stéaryle sodique et talc.

L'enrobage contient : hydroxypropylméthyl cellulose, oxyde de fer noir, alcool polyvinylique, polyéthylène glycol, propylène glycol, talc et dioxyde de titane.

Comprimés à 6 mg : hydroxytoluène butylé, acétate de cellulose, dioxyde de silice colloïdal, FD&C bleu n° 1, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, hydroxypropyl cellulose, polyéthylène glycol,

oxyde de polyéthylène, chlorure de sodium, fumarate de stéaryle sodique et talc. L'enrobage contient : hydroxypropylméthyl cellulose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, alcool polyvinylique, polyéthylène glycol, propylène glycol, talc et dioxyde de titane.

Les formes posologiques sont :

Mylan-Paliperidone est offert en comprimés à libération prolongée de 3 mg et 6 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Risque accru de décès chez les personnes âgées atteintes de démence. Les médicaments comme Mylan-Paliperidone peuvent augmenter le risque de décès chez les personnes âgées atteintes de démence. Mylan-Paliperidone n'est pas approuvé chez les patients atteints de démence.

AVANT de commencer un traitement par Mylan-Paliperidone, on doit informer le médecin ou le pharmacien des faits suivants :

- avez eu des réactions allergiques graves à d'autres médicaments, y compris la rispéridone
- avez déjà eu un accident vasculaire cérébral (AVC), une attaque cérébrale silencieuse, avec un taux de cholestérol élevé ou une tension artérielle élevée. Les médicaments tels Mylan-Paliperidone peuvent augmenter le risque d'AVC chez les personnes âgées atteintes de démence. Mylan-Paliperidone n'est pas approuvé chez les patients atteints de démence
- avez eu un syndrome malin des neuroleptiques (un trouble qui entraîne une fièvre élevée et une raideur dans les muscles)
- avez eu une dyskinésie tardive (un trouble qui cause des mouvements incontrôlés et répétés de la langue, du visage et d'autres parties du corps)
- 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
- avez ou avez eu une érection prolongée et/ou douloureuse
- avez des antécédents de :
 - o problèmes cardiaques
 - o problèmes liés au battement de votre coeur
- êtes traité pour une tension artérielle élevée
- prenez des médicaments qui affectent la façon dont votre coeur bat
- avez ou avez eu une maladie cardiaque ou un traitement pour une maladie cardiaque qui vous rend plus à risque d'avoir une tension artérielle basse ou une sensation d'étourdissement lorsque vous vous levez après avoir été assis ou allongé
- avez ou avez eu des pertes de connaissance ou des crises convulsives

- avez ou avez eu un faible nombre de globules blancs dans votre sang; si vous avez de la fièvre ou une infection lors du traitement par Mylan-Paliperidone, vous devez en informer votre médecin immédiatement
- avez un taux élevé de cholestérol ou de corps gras (triglycérides) dans votre sang
- souffrez, avez déjà souffert ou êtes à risque de souffrir :
 - o d'apnée du sommeil (un trouble du sommeil caractérisé par des interruptions de la respiration durant le sommeil)
 - o de somnambulisme
 - o de trouble de l'alimentation lié au sommeil
- êtes à risque de développer des caillots de sang. Les facteurs de risque comprennent :
 - o antécédents familiaux de caillots de sang
 - o être âgé de plus de 65 ans
 - o tabagisme
 - o embonpoint
 - o avoir eu une chirurgie majeure récente (p. ex. Le remplacement d'une hanche ou du genou)
 - o ne pas être capable de bouger en raison d'un vol aérien ou pour d'autres raisons
 - o prendre des contraceptifs oraux (« la pilule »)
- avez un rétrécissement ou une obstruction du tube digestif (oesophage, estomac, petit ou gros intestin)
- avez des affections associées à de la diarrhée
- avez la maladie de Parkinson ou la démence à corps de Lewy
- prenez actuellement ou prévoyez de prendre un ou plusieurs autres médicaments (sur ordonnance ou en vente libre)
- consommez de l'alcool ou des drogues illicites
- prenez rispéridone
- avez des antécédents de problèmes de reins
- avez des troubles du foie
- avez la maladie d'Alzheimer
- 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 prenez Mylan-Paliperidone
- avez de la fièvre ou une infection
- avez ou avez eu un cancer du sein
- avez une tumeur de l'hypophyse
- prévoyez avoir une intervention chirurgicale à l'oeil. Durant l'intervention pour traiter une opacité du cristallin (connue sous le nom de chirurgie de la cataracte) :
 - o la pupille (le cercle noir au milieu de votre oeil) peut ne pas se dilater autant qu'elle le devrait
 - o l'iris (la partie colorée de l'oeil) peut devenir flasque durant l'intervention chirurgicale. Cela peut entraîner des lésions à l'oeil.
- Dites à votre ophtalmologiste que vous prenez ce médicament.
- avez soif et ne vous sentez pas bien.

Patients âgés atteints de démence

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

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

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

Effets sur le nouveau-né

Vous ne devez pas prendre Mylan-Paliperidone pendant que vous êtes enceinte ou si vous prévoyez le devenir, à moins d'en avoir discuté avec votre médecin.

Si avez pris Mylan-Paliperidone 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 ont pris de la palipéridone durant leur grossesse ont eu des symptômes graves qui ont nécessité leur hospitalisation.

Autres précautions

Conduite ou utilisation de machines : Ne pas conduire ou utiliser des machines tant que vous n'êtes pas tout à fait certain de la réponse que vous aurez au traitement par Mylan-Paliperidone. Le traitement par Mylan-Paliperidone peut entraîner de la somnolence ou une vision trouble chez certaines personnes.

Chutes : Une sensation de fatigue, une chute de la tension artérielle lors du passage de la position assise ou couchée à la position debout, et des problèmes de vision ou 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 Mylan-Paliperidone.

Tests sanguins : Votre médecin devra vous faire passer des tests sanguins avant que vous ne commenciez à recevoir Mylan-Paliperidone. 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 surveiller votre sang tout au long de votre traitement par Mylan-Paliperidone.

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

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

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

Étant donné que Mylan-Paliperidone agit principalement sur le cerveau, il est possible qu'il interfère avec d'autres substances (y compris l'alcool) qui agissent sur le cerveau. Il est recommandé de NE PAS consommer d'alcool et de prendre uniquement les médicaments prescrits par votre médecin.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Mylan-Paliperidone :

- Le valproate (médicament utilisé pour le traitement des convulsions, du trouble maniacodépressif et des migraines)
- Le palmitate de palipéridone injectable ou la rispéridone. Prendre l'un de ces médicaments avec Mylan-Paliperidone peut augmenter la quantité de palipéridone dans votre corps.
- Mylan-Paliperidone peut vous donner envie de dormir ou vous rendre somnolent. Il faut être prudent lorsque vous prenez ce médicament avec d'autres médicaments qui peuvent aussi vous donner envie de dormir ou vous rendre somnolent.
- Mylan-Paliperidone peut faire baisser votre tension artérielle. Il faut être prudent lorsque vous prenez Mylan-Paliperidone avec d'autres médicaments qui font aussi baisser la tension artérielle.
- Les agonistes de la dopamine (tels que la lévodopa, un

médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson), car ils peuvent diminuer l'effet Mylan-Paliperidone. De plus, Mylan-Paliperidone peut modifier les effets des médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson.

- La carbamazépine (un anticonvulsivant), car elle peut abaisser le taux Mylan-Paliperidone dans votre sang.
- La prudence est de mise lorsque Mylan-Paliperidone est utilisé avec des médicaments qui augmentent l'activité du système nerveux central (psychostimulants comme le méthylphénidate).

Si vous croyez avoir pris trop de Mylan-Paliperidone, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas 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 oubliée :

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

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

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

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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

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

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

Les effets indésirables peu fréquents peuvent être les suivants : infection urinaire, symptômes rappelant ceux de la grippe, perte de poids, anémie, augmentation des triglycérides (corps gras) dans le sang, cauchemars, gonflement au niveau des jambes ou d'autres

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

Mylan-Paliperidone est à prendre une fois par jour, de préférence le matin, avec ou sans aliments.

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

Il est très important de prendre ou administrer Mylan-Paliperidone de la manière prescrite par le médecin.

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

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

Il NE FAUT PAS donner Mylan-Paliperidone à d'autres personnes. Le médecin l'a prescrit pour vous ou pour le patient que vous aidez.

Posologie habituelle pour adultes :

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

Chez les patients ayant une atteinte de la fonction rénale :

Insuffisance légère : la posologie initiale recommandée est de 3 mg une fois par jour; votre médecin pourra décider plus tard d'augmenter la posologie à 6 mg une fois par jour.

Insuffisance modérée à sévère : la posologie initiale recommandée est de 3 mg un jour sur deux; votre médecin pourra décider plus tard d'augmenter la posologie à 3 mg une fois par jour.

Surdose :

régions du corps, augmentation des taux de transaminases hépatiques dans le sang, éruption cutanée, besoin constant de bouger certaines parties du corps, évanouissement, tête qui tourne, sensation que le cœur s'emballe, variation de la fréquence cardiaque, changements du rythme cardiaque, baisse de la tension artérielle, ralentissement de la circulation sanguine, raideur musculaire, faiblesse musculaire et enflure des articulations .

Mylan-Paliperidone 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 :
 - o une augmentation du volume des seins
 - o de la difficulté à obtenir ou à maintenir une érection, voire un autre dysfonctionnement sexuel
- Chez les femmes :
 - o une gêne au niveau des seins
 - o un écoulement mammaire de lait (même chez les femmes n'étant pas enceintes)
 - o 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.

On a également signalé un taux élevé de sucre dans le sang. Consultez votre médecin si vous présentez des symptômes tels que soif excessive ou fait d'uriner de façon excessive.

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

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

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

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.				
Effet/Symptôme		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquents	Constipation : apparition ou aggravation		✓	
	Dystonie : mouvements de torsion incontrôlables pouvant altérer la posture ou toucher le visage, y compris les yeux, la bouche, la langue ou la mâchoire		✓	
Peu fréquents	Éruption cutanée seule		✓	
	Réaction allergique grave : fièvre, démangeaisons, éruption cutanée, gonflement de la bouche, du visage, des lèvres ou de la langue, essoufflement et parfois chute de la tension artérielle (donc une « réaction anaphylactique »)			✓
	Crises convulsives (perte de conscience accompagnée de tremblements incontrôlables)			✓
	Dysphagie : difficulté à avaler pouvant mener à ce que de la nourriture ou des liquides aillent dans les poumons		✓	
Rares	Rhabdomyolyse : urines très foncées (couleur du thé), sensibilité et/ou douleurs			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.				
Effet/Symptôme	Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence	
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas		
	musculaires			
	Diminution du nombre de globules blancs dans le sang : infection, fatigue, fièvre, douleurs et symptômes ressemblant à ceux de la grippe		✓	
	Dyskinésie tardive : contractions musculaires ou mouvements anormaux du visage, de la langue ou du corps		✓	
	Accidents vasculaires cérébraux ou accidents ischémiques transitoires : changement soudain de l'état mental, faiblesse soudaine ou engourdissement au niveau du visage, des bras ou des jambes, particulièrement d'un seul côté, troubles de l'élocution et problèmes de vision, même de courte durée			✓
	Réaction allergique grave : les symptômes comprennent eruption cutanée, gonflement de la gorge, démangeaison ou problème à respirer. Ceci			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.				
Effet/Symptôme	Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence	
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas		
	pourrait être des signes de réaction allergique grave.			
Très rares	État de confusion, niveau de conscience réduit, forte fièvre ou raideur musculaire prononcée			✓
	Changements marqués de la température corporelle (généralement dus à plusieurs facteurs réunis, notamment une chaleur ou un froid extrême)			✓
	Priapisme : Érection douloureuse et de longue durée (plus de 4 heures)			✓
	Caillots de sang : gonflement, douleur et rougeur au niveau d'un bras ou d'une jambe, qui peuvent être chauds au toucher. Vous pourriez éprouver des douleurs à la poitrine, de la difficulté à respirer ou des palpitations cardiaques soudaines.		✓	
	Catatonie : être incapable de bouger ou de réagir tout en étant éveillé		✓	
Inconnus	Inflammation pancréatique : douleur abdominale			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.

Effet/Symptôme	Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
sévère, fièvre, nausées, vomissements			
Jaunisse : jaunissement de la peau et des yeux, urines foncées			✓
Complications d'un diabète non contrôlé menaçant la vie, telles qu'essoufflement, confusion et perte de conscience			✓
Se fait facilement des bleus, saigne excessivement		✓	

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.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver Mylan-Paliperidone entre 15 °C et 30 °C à l'abri de l'humidité.

Garder Mylan-Paliperidone hors de la vue et de la portée des enfants.

La date de péremption des comprimés Mylan-Paliperidone est imprimée sur l'emballage. Après cette date, n'utilisez pas le médicament.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées d'être associées avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de Mylan-Paliperidone :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada; ou téléphonant 1-844 596-9526.
- On peut se procurer ce document à www.mylan.ca.

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision : le 05 décembre 2018



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-844 596-9526
www.mylan.ca