

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrINVEGA SUSTENNA®

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

Présenté en seringues préremplies contenant :

50 mg/0,5 mL,
75 mg/0,75 mL,
100 mg/1 mL
ou 150 mg/1,5 mL

de palipéridone sous forme de palmitate de palipéridone

Injection intramusculaire

Antipsychotique

Code ATC : N05AX13

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

Date de révision :
24 janvier 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 231845

Marques de commerce utilisées sous licence.

© 2020 Janssen Inc.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux (Section 7)

Sept. 2018

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
1 INDICATIONS.....	3
1.1 Enfants.....	3
1.2 Personnes âgées.....	3
2 CONTRE-INDICATIONS.....	3
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	4
4.3 Administration.....	7
4.4 Dose non administrée.....	12
5 SURDOSAGE.....	13
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET	
CONDITIONNEMENT.....	14
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	14
7.1 Populations particulières.....	23
7.1.1 Femmes enceintes.....	23
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	24
7.1.3 Enfants.....	24
7.1.4 Personnes âgées.....	24
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	25
8.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	25
8.2 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques.....	34
8.3 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres	
données quantitatives.....	36
8.4 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après	
commercialisation.....	36
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	38
9.1 Interactions médicament-médicament.....	38
9.2 Interactions médicament-aliment.....	40
9.3 Interactions médicament-plante médicinale.....	40
9.4 Interactions médicament-examens de laboratoire.....	41
9.5 Interactions médicament-mode de vie.....	41
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	41
10.1 Mode d'action.....	41
10.2 Pharmacodynamie.....	41
10.3 Pharmacocinétique.....	42
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	46
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....	46
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	47
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	47
14 ESSAIS CLINIQUES.....	48
15 MICROBIOLOGIE.....	52
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	52
17 MONOGRAPHIES À L'APPUI.....	53
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	54

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Adultes

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

INVEGA SUSTENNA[®] est indiqué pour le traitement d'entretien du trouble schizo-affectif.

L'efficacité d'INVEGA SUSTENNA[®] à maintenir la maîtrise des symptômes pendant une période pouvant atteindre 15 mois a été démontrée au cours d'un essai clinique contrôlé par placebo et mené à double insu chez des adultes atteints d'un trouble schizo-affectif et dont l'état avait été préalablement stabilisé au moyen d'un traitement ouvert de 6 mois par INVEGA SUSTENNA[®].

1.1 Enfants

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

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Le risque de décès chez les patients âgés atteints de démence et traités par des antipsychotiques atypiques est plus élevé que chez ceux recevant un placebo. INVEGA SUSTENNA[®] n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence. Voir **ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées**.

2 CONTRE-INDICATIONS

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

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence

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

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Chez les patients qui n'ont jamais pris de palipéridone par voie orale ou de rispéridone par voie orale/injectable, il faut déterminer la tolérabilité avec la palipéridone orale ou la rispéridone orale avant d'instaurer un traitement par INVEGA SUSTENNA® (palmitate de palipéridone).

De très rares cas d'hypersensibilité grave survenus à la suite d'une injection INVEGA SUSTENNA® ont été signalés lors de la surveillance post-commercialisation chez des patients ayant précédemment toléré la palipéridone orale ou la rispéridone orale. Des précautions doivent être prises pour éviter toute exposition chez les personnes ayant une hypersensibilité soupçonnée ou chez qui l'un des ingrédients non médicinaux a produit une réaction d'hypersensibilité (voir FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes

Schizophrénie

Le schéma thérapeutique recommandé pour l'instauration d'INVEGA SUSTENNA® comprend une dose de 150 mg le premier jour du traitement et une dose de 100 mg au jour 8 (une semaine plus tard), toutes deux administrées par injection dans le muscle deltoïde afin d'atteindre rapidement la concentration thérapeutique (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Les recommandations pour passer à INVEGA SUSTENNA® à partir d'autres antipsychotiques sont formulées plus loin dans la sous-section **Changement d'antipsychotique**.

La dose d'entretien mensuelle recommandée par la suite est de 75 mg, bien que cette dose puisse être plus élevée ou plus faible, dans l'intervalle recommandé de 25⁺ à 150 mg, en fonction de la tolérabilité chez le patient et/ou de l'efficacité. Un mois après l'administration de la deuxième dose du schéma d'instauration, les doses d'entretien mensuelles peuvent être administrées dans le deltoïde ou le fessier.

‡ Non commercialisé au Canada actuellement.

Trouble schizo-affectif

Le **schéma** thérapeutique recommandé pour l'**instauration** d'INVEGA SUSTENNA[®] comprend une dose de 150 mg le premier jour du traitement et une dose de 100 mg au jour 8 (une semaine plus tard), toutes deux administrées dans le muscle deltoïde afin d'atteindre rapidement la concentration thérapeutique (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Les recommandations pour passer à INVEGA SUSTENNA[®] à partir d'autres antipsychotiques sont formulées plus loin dans la sous-section **Changement d'antipsychotique**.

La dose d'entretien mensuelle recommandée par la suite se situe dans l'intervalle de 50 à 150 mg, en fonction de la tolérabilité chez le patient et/ou de l'efficacité. Après l'administration de la deuxième dose du schéma d'instauration, les doses d'entretien mensuelles peuvent être administrées dans le deltoïde ou le fessier.

La dose d'entretien peut être ajustée mensuellement. Il faut tenir compte des caractéristiques de libération prolongée d'INVEGA SUSTENNA[®] lors de l'ajustement de la dose (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**), car l'effet de l'ajustement posologique peut ne pas être visible avant plusieurs mois.

Ajustements posologiques pour les populations particulières

Patients atteints d'insuffisance rénale

INVEGA SUSTENNA[®] n'a pas été étudié de manière systématique chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques**). Pour les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ≥ 50 à < 80 mL/min), il est recommandé d'instaurer INVEGA SUSTENNA[®] avec une dose de 100 mg le jour 1 du traitement, suivie d'une dose de 75 mg une semaine plus tard, toutes deux administrées dans le muscle deltoïde. Ensuite administrer des injections mensuelles de 50 mg dans le deltoïde ou le fessier, cette dose pouvant être ajustée dans un intervalle de 25 à 100 mg en fonction de la tolérabilité et/ou de l'efficacité chez le patient.

INVEGA SUSTENNA[®] n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave (clairance de la créatinine < 50 mL/min).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

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

Enfants

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

Personnes âgées

En général, les recommandations posologiques pour les patients âgés dont la fonction rénale est normale (≥ 80 mL/min) sont les mêmes que pour les adultes plus jeunes dont la fonction rénale est normale. Étant donné que 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 **Patients atteints d'insuffisance rénale** ci-dessus).

Autres populations particulières

Aucune modification de la posologie d'INVEGA SUSTENNA® n'est recommandée en fonction du sexe, de l'origine ethnique ou du tabagisme.

Changement d'antipsychotique

Il n'y a pas de données recueillies systématiquement dans le but d'étudier spécifiquement l'efficacité ou l'innocuité d'INVEGA SUSTENNA® lorsque celui-ci remplace d'autres antipsychotiques pour le traitement de la schizophrénie ou d'un trouble schizo-affectif ni de données concernant l'administration concomitante d'INVEGA SUSTENNA® avec d'autres antipsychotiques.

Chez les patients qui n'ont jamais pris de palipéridone par voie orale ou de rispéridone par voie orale/injectable, la tolérabilité doit être établie avec la palipéridone orale ou la rispéridone orale avant d'instaurer un traitement par INVEGA SUSTENNA®.

Voir également la sous-section précédente **Considérations posologiques**.

L'arrêt de l'antipsychotique précédent doit être fait conformément aux renseignements thérapeutiques appropriés.

Passage à INVEGA SUSTENNA® à partir d'antipsychotiques oraux

Les antipsychotiques oraux antérieurs peuvent être arrêtés graduellement au moment de l'instauration du traitement par INVEGA SUSTENNA®.

Le traitement par INVEGA SUSTENNA® doit être instauré selon le schéma thérapeutique d'instauration sur une semaine (c.-à-d. les injections initiales de 150 mg et 100 mg dans le deltoïde) de la manière décrite dans **Posologie recommandée et ajustement posologique**.

Les patients antérieurement stabilisés sous différentes doses de comprimés INVEGA® à libération prolongée peuvent atteindre une exposition similaire à la palipéridone à l'état d'équilibre durant le traitement d'entretien par INVEGA SUSTENNA®, après administration de ce médicament selon le schéma d'instauration décrit dans **Posologie recommandée et ajustement posologique** et l'administration des doses mensuelles subséquentes comme indiqué ci-dessous :

Tableau 1.1 : Doses d'INVEGA® et d'INVEGA SUSTENNA® nécessaires pour atteindre une exposition similaire à la palipéridone à l'état d'équilibre durant le traitement d'entretien

Préparation	Comprimés INVEGA® à libération prolongée	Suspension injectable INVEGA SUSTENNA® à libération prolongée
Fréquence posologique	Une fois par jour	Une fois toutes les 4 semaines
Dose (mg)	12 6 3	150 75 25-50

Passage à INVEGA SUSTENNA® à partir d'antipsychotiques injectables à longue durée d'action

Lorsque des patients cliniquement stables sous un antipsychotique injectable à longue durée d'action (incluant RISPERDAL CONSTA®) passent à INVEGA SUSTENNA®, le traitement par INVEGA SUSTENNA® doit être instauré à la place de la prochaine injection programmée et doit être ensuite poursuivi à intervalles d'un mois.

Le schéma posologique d'instauration sur une semaine décrit à la section **Posologie recommandée et ajustement posologique, Adultes** n'est **pas nécessaire**.

Les patients antérieurement stabilisés par différentes doses de RISPERDAL CONSTA® (rispéridone en poudre pour suspension injectable à libération prolongée) peuvent atteindre une exposition similaire au médicament actif à l'état d'équilibre sous traitement d'entretien par des doses mensuelles d'INVEGA SUSTENNA®, selon les correspondances suivantes :

Tableau 1.2 : Doses de RISPERDAL CONSTA® et d'INVEGA SUSTENNA® nécessaires pour atteindre une exposition similaire au médicament actif à l'état d'équilibre

Dose antérieure de RISPERDAL CONSTA®	Dose d'INVEGA SUSTENNA®
25 mg toutes les 2 semaines	50 mg tous les mois
37,5 mg toutes les 2 semaines	75 mg tous les mois
50 mg toutes les 2 semaines	100 mg tous les mois

Arrêt du traitement par INVEGA SUSTENNA®

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

4.3 Administration

Les produits à usage parentéral doivent être inspectés visuellement avant administration, afin de déceler toutes particules étrangères ou tout changement de couleur.

INVEGA SUSTENNA® est destiné uniquement à l'administration intramusculaire. Il s'agit d'une injection lente pénétrant profondément dans le muscle. Il faut faire attention de ne pas injecter le médicament par mégarde dans un vaisseau sanguin. Chaque injection doit être effectuée par un professionnel de la santé. La dose doit être administrée en une seule injection. Ne pas administrer la dose en injections partielles. Ne pas administrer par voie intravasculaire ou sous-cutanée.

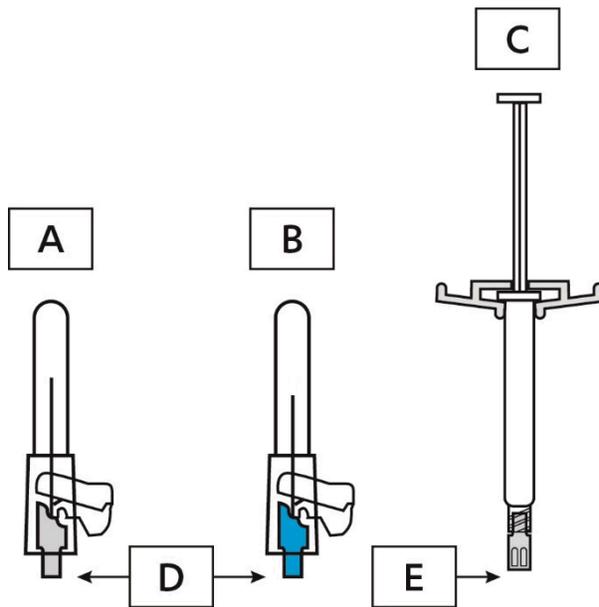
La taille de l'aiguille recommandée pour injecter INVEGA SUSTENNA® dans le muscle deltoïde dépend du poids du patient. Pour les patients pesant 90 kg ou plus (200 lb ou plus), il est recommandé d'utiliser une aiguille de 1,5 pouce de calibre 22. Pour les patients pesant moins de 90 kg (< 200 lb), une aiguille de 1 pouce de calibre 23 est recommandée. Les injections successives dans le muscle deltoïde doivent être alternées d'un bras à l'autre.

Pour l'administration d'INVEGA SUSTENNA® dans le muscle fessier, il est recommandé d'utiliser une aiguille de 1,5 pouce de calibre 22. L'injection doit être pratiquée dans le quadrant supéro-externe du fessier. Les injections successives dans le muscle fessier doivent être alternées d'une fesse à l'autre.

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

Mode d'emploi

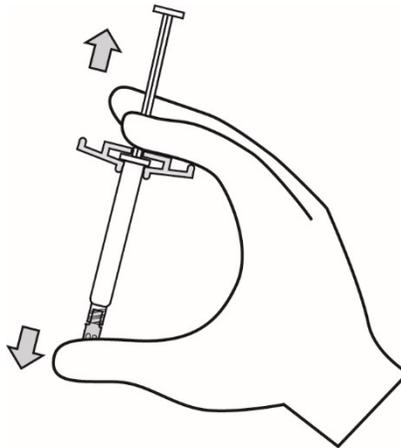
La trousse contient une seringue préremplie et deux aiguilles de sécurité pour injection intramusculaire (une aiguille de 1,5 pouce de calibre 22 et une aiguille de 1 pouce de calibre 23).



A- 22G x 1,5 po (Pavillon gris); B- 23G x 1 po (Pavillon bleu); C-Seringue préremplie
D-Pavillon; E-Obturateur

INVEGA SUSTENNA® est destiné exclusivement à un usage unique.

1. Agiter vigoureusement la seringue pendant au moins 10 secondes de façon à assurer une suspension homogène.

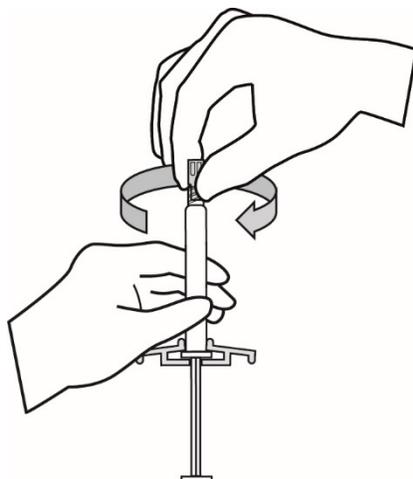


2. Choisir l'aiguille appropriée.

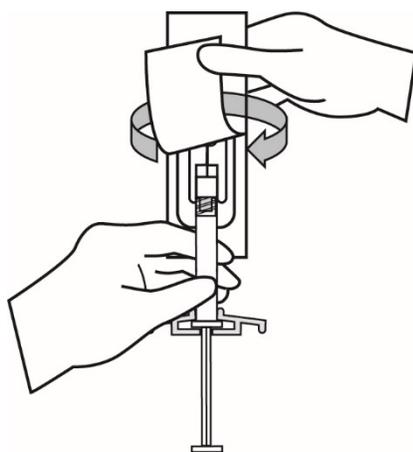
Pour l'injection dans le muscle DELTOÏDE, si le patient pèse < 90 kg (< 200 lb), utiliser l'aiguille de calibre **23** de 1 pouce (aiguille au pavillon **bleu**); si le patient pèse ≥ 90 kg (≥ 200 lb), utiliser l'aiguille de calibre **22** de 1,5 pouce (aiguille au pavillon **gris**).

Pour l'injection dans le muscle FESSIER, utiliser l'aiguille de calibre **22** de 1,5 pouce (aiguille au pavillon **gris**).

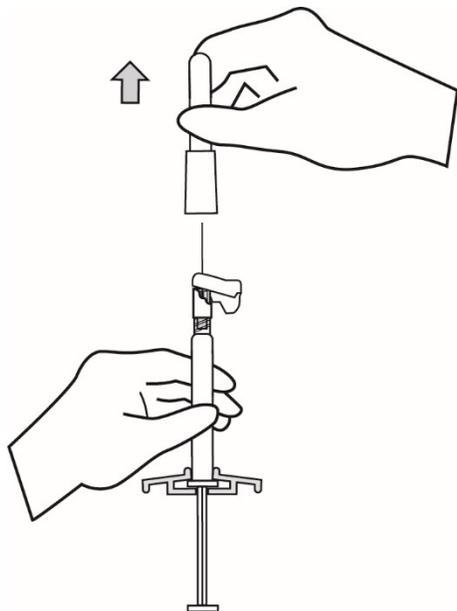
3. En tenant la seringue dirigée vers le haut, enlever l'obturateur en caoutchouc à l'aide d'une légère rotation dans le sens des aiguilles d'une montre.



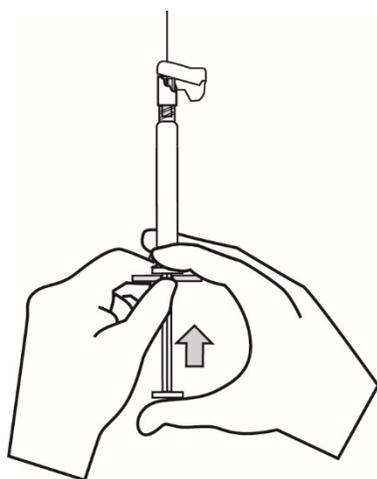
4. Ouvrir la pellicule de l'aiguille de sécurité en la repliant à moitié. Tenir le capuchon de l'aiguille dans la pellicule partiellement repliée. Fixer l'aiguille de sécurité sur le raccord Luer de la seringue à l'aide d'une légère rotation dans le sens des aiguilles d'une montre.



5. Retirer le capuchon de l'aiguille en tirant tout droit. Ne pas tordre le capuchon car l'aiguille pourrait se déloger de la seringue.



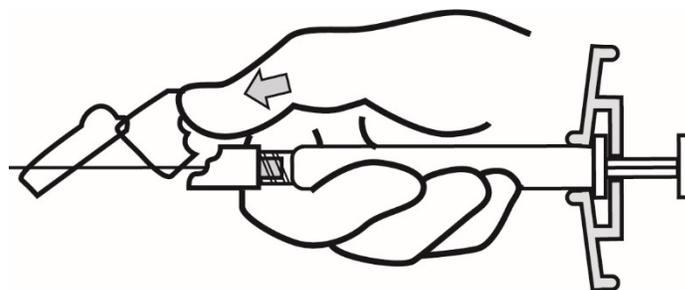
6. Tenir la seringue à la verticale, aiguille dirigée vers le haut, pour éliminer les bulles d'air. Éliminer les bulles d'air en enfonçant doucement le piston.



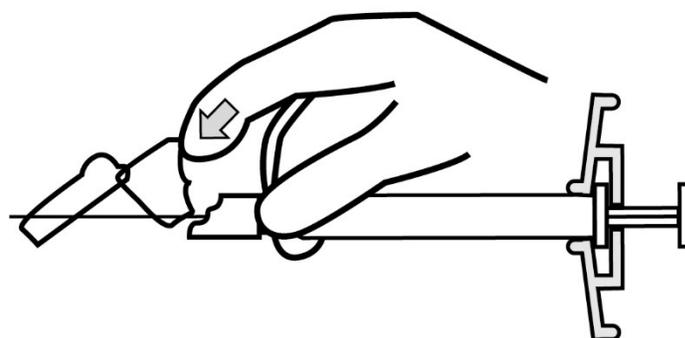
7. Injecter lentement la totalité du contenu profondément dans le muscle deltoïde ou le muscle fessier choisi. **Ne pas administrer par voie intravasculaire ou sous-cutanée.**

8. Une fois l'injection terminée, activer le système de protection de l'aiguille en vous aidant du pouce ou d'un doigt d'une main (8a, 8b) ou en l'appuyant sur une surface plate (8c). Lorsque le système de protection de l'aiguille est entièrement activé, un « clic » se fait entendre. Mettre la seringue et l'aiguille au rebut de manière appropriée.

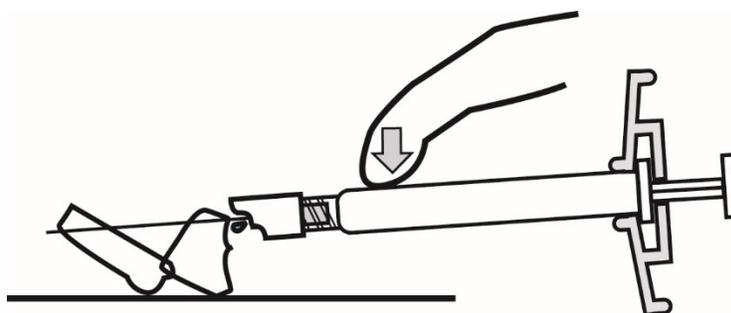
8a



8b



8c



4.4 Dose non administrée

Conseils pour éviter de manquer des doses

Il est recommandé d'administrer la deuxième dose du schéma thérapeutique d'instauration d'INVEGA SUSTENNA[®] une semaine après la première dose. Pour éviter de manquer la dose, les patients peuvent recevoir la deuxième dose jusqu'à quatre jours avant ou après le délai d'une semaine. Après le schéma d'instauration, il est recommandé d'administrer le médicament une fois par mois. Pour éviter de manquer une dose mensuelle, les patients peuvent recevoir l'injection jusqu'à sept jours avant ou après le délai d'un mois.

Conseils pour les doses manquées du schéma thérapeutique d'instauration

Si le rendez-vous pour la deuxième injection d'INVEGA SUSTENNA[®] (une semaine \pm 4 jours) est manqué, la reprise recommandée du traitement dépend de la durée écoulée depuis la première injection du patient.

Deuxième dose manquée (< 4 semaines après la première injection du schéma thérapeutique d'instauration)

Si moins de 4 semaines se sont écoulées depuis la première injection, le patient devra recevoir la deuxième injection de 100 mg dans le muscle deltoïde le plus rapidement possible. Une troisième injection de 75 mg d'INVEGA SUSTENNA[®] devra être administrée dans le muscle deltoïde ou fessier 5 semaines après la première injection (quelle que soit la date de la deuxième injection). Par la suite, le schéma normal d'injections mensuelles dans le muscle deltoïde ou fessier de doses allant de 25 à 150 mg sera appliqué en fonction de la tolérabilité et/ou de l'efficacité chez le patient.

Deuxième dose manquée (de 4 à 7 semaines après la première injection du schéma thérapeutique d'instauration)

Si 4 à 7 semaines se sont écoulées depuis la première injection d'INVEGA SUSTENNA[®], poursuivre le traitement par deux injections de 100 mg comme suit :

1. une injection dans le muscle deltoïde le plus rapidement possible,
2. une autre injection dans le muscle deltoïde une semaine plus tard,
3. par la suite, le schéma normal d'injections mensuelles dans le muscle deltoïde ou fessier de doses allant de 25 à 150 mg sera appliqué en fonction de la tolérabilité et/ou de l'efficacité chez le patient.

Deuxième dose manquée (> 7 semaines après la première injection du schéma thérapeutique d'instauration)

Si plus de 7 semaines se sont écoulées depuis la première injection d'INVEGA SUSTENNA[®], commencer l'administration conformément au schéma d'instauration recommandé pour INVEGA SUSTENNA[®] décrit plus haut.

Conseils pour les doses d'entretien manquées

Dose d'entretien manquée (1 mois à 6 semaines)

Après l'administration du schéma thérapeutique d'instauration, un cycle d'injection mensuel est recommandé pour INVEGA SUSTENNA[®]. Si moins de six semaines se sont écoulées depuis la dernière injection, la dose d'entretien manquée doit être administrée dès que possible et les injections suivantes doivent être effectuées à intervalles d'un mois.

Dose d'entretien manquée (> 6 semaines à 6 mois)

Si plus de six semaines se sont écoulées depuis la dernière injection d'INVEGA SUSTENNA[®], il est recommandé de procéder comme suit :

Patients dont les doses d'entretien précédentes étaient comprises entre 25 et 100 mg :

1. pratiquer une injection dans le muscle deltoïde dès que possible, à la même dose d'entretien que celle administrée antérieurement;
2. pratiquer une autre injection dans le muscle deltoïde (même dose) une semaine plus tard

- (jour 8);
3. reprendre le schéma normal d'injections mensuelles dans le deltoïde ou le fessier, à raison de 25 à 150 mg, en fonction de la tolérabilité et/ou de l'efficacité chez le patient.

Patients dont la dose d'entretien précédente était de 150 mg :

1. pratiquer une injection dosée à 100 mg dans le muscle deltoïde dès que possible;
2. pratiquer une autre injection à 100 mg dans le muscle deltoïde une semaine plus tard (jour 8);
3. reprendre le schéma normal d'injections mensuelles dans le deltoïde ou le fessier, à raison de 25 à 150 mg, en fonction de la tolérabilité et/ou de l'efficacité chez le patient.

Dose d'entretien manquée (> 6 mois)

Si plus de six mois se sont écoulés depuis la dernière injection d'INVEGA SUSTENNA® après l'administration du schéma thérapeutique d'instauration, commencer l'administration conformément au schéma d'instauration recommandé pour INVEGA SUSTENNA® décrit plus haut.

5 SURDOSAGE

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

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

Symptômes

En général, les signes et symptômes auxquels on peut s'attendre correspondent à une manifestation excessive des effets pharmacologiques connus de la palipéridone, c'est-à-dire la somnolence et la sédation, la tachycardie et l'hypotension, l'allongement de l'intervalle QT et les symptômes extrapyramidaux. On a signalé des torsades de pointes et une fibrillation ventriculaire dans le contexte d'une surdose de palipéridone orale. En cas de surdosage aigu, il faut envisager la possibilité d'effets dus à une polypharmacie.

Traitement

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques, concentrations et composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire	Suspension injectable à libération prolongée Présentée en seringues préremplies contenant 50 mg/0,5 mL, 75 mg/0,75 mL, 100 mg/1 mL et 150 mg/1,5 mL de palipéridone sous forme de palmitate de palipéridone.	Acide citrique monohydraté, hydrogénophosphate disodique anhydre, polyéthylène glycol 4000, polysorbate 20, sodium dihydrogénophosphate monohydraté, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables

Formes pharmaceutiques et conditionnement

INVEGA SUSTENNA[®] (suspension injectable à libération prolongée) contient du palmitate de palipéridone dans une seringue préremplie, sous la forme d'une suspension aqueuse stérile blanche à blanchâtre à libération prolongée pour injection intramusculaire. Le produit est offert dans une trousse qui contient une seringue préremplie et deux aiguilles de sécurité, une aiguille de sécurité de calibre 22, de 1,5 pouce, et une aiguille de sécurité de calibre 23, de 1 pouce. Les seringues préremplies sont destinées exclusivement à un usage unique.

Composition

Les seringues renferment 50 mg/0,5 mL, 75 mg/0,75 mL, 100 mg/1 mL ou 150 mg/1,5 mL de palipéridone (soit 78, 117, 156 ou 234 mg de palmitate de palipéridone, respectivement).

INVEGA SUSTENNA[®] renferme les ingrédients inactifs suivants : acide citrique monohydraté, hydrogénophosphate disodique anhydre, polyéthylène glycol 4000, polysorbate 20, sodium dihydrogénophosphate monohydraté, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

INVEGA SUSTENNA[®] ne doit être mélangé à aucun autre produit ni à aucun diluant et doit être administré par voie intramusculaire directement à partir de la seringue qui le contient.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Généralités

Administration

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

Régulation de la température corporelle

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

Utilisation concomitante d'INVEGA SUSTENNA® et de palipéridone orale ou de rispéridone

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

Dysphagie

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

Chutes

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

Carcinogénèse et mutagénèse

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

Appareil cardiovasculaire

Hypotension orthostatique

La palipéridone peut provoquer une hypotension orthostatique et des syncopes chez certains patients en raison de son activité alpha-bloquante. Des syncopes ont été signalées chez moins de 1 % des sujets (4/1 293) traités par INVEGA SUSTENNA® à des doses comprises dans l'intervalle recommandé, soit de 25 mg à 150 mg, dans le cadre des quatre essais à doses fixes contrôlés par placebo à double insu, comparativement à 0 % des sujets (0/510) ayant reçu un placebo. Dans l'étude à long terme, la syncope ne faisait pas partie des événements indésirables signalés aux phases ouvertes de transition/entretien ni à la phase subséquente à double insu. En revanche, la présyncope a été signalée comme événement indésirable par un sujet (< 1 % [1/849]) à la phase ouverte de transition/entretien et la syncope a été signalée comme événement indésirable par un sujet (< 1 %) pendant la phase de prolongation ouverte de l'étude.

Dans les quatre études à dose fixe de courte durée, contrôlées par placebo et réalisées à double insu auprès de patients atteints de schizophrénie, l'hypotension orthostatique a été signalée comme événement indésirable par moins de 1 % des sujets traités par INVEGA SUSTENNA® (2/1 293). De plus, 2 % des sujets (29/1 293) traités par INVEGA SUSTENNA® à des doses comprises dans l'intervalle recommandé, soit de 25 mg à 150 mg, et 2 % des sujets ayant reçu un placebo (11/510) répondaient aux critères préétablis définissant l'hypotension orthostatique d'après la mesure des signes vitaux.

Aucun cas d'hypotension orthostatique ne figurait au nombre des événements indésirables signalés dans l'étude à long terme menée chez des patients atteints de schizophrénie. Pas plus de 1 % des patients traités par INVEGA SUSTENNA® ont répondu aux critères préétablis définissant l'hypotension orthostatique d'après la mesure des signes vitaux (1 % [6/849] pendant les phases ouvertes de transition/entretien, moins de 1 % [1/205] pendant la phase à double insu et 1 % [4/388] pendant la phase de prolongation ouverte), comparativement à 1 % des sujets (2/203)

ayant reçu un placebo pendant la phase à double insu.

L'incidence d'hypotension orthostatique et de syncope notée dans l'étude à long terme chez des patients atteints d'un trouble schizo-affectif était similaire à celle observée dans les études portant sur des sujets atteints de schizophrénie.

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

Allongement de l'intervalle QT

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

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

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

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

Dans l'étude R076477-SCH-1009 (n = 141), la dose de 8 mg de palipéridone à libération immédiate administrée par voie orale (n = 44) était associée à un changement moyen maximal de la correction dérivée par régression linéaire de l'intervalle QT par rapport au départ, par la méthode des moindres carrés, de 10,9 ms (IC à 90 % : 8,24 à 13,62) observé au jour 8 à 1,5 heure après la prise. Le pic plasmatique moyen à l'état d'équilibre pour cette dose de 8 mg de palipéridone à libération immédiate ($C_{\max \text{ éé}} = 113 \text{ ng/mL}$) était plus du double de l'exposition prévue avec la dose maximale recommandée d'INVEGA SUSTENNA®, soit 150 mg, administrée dans le muscle deltoïde ($C_{\max \text{ éé}}$ médiane prévue = 50 ng/mL).

Dans cette même étude, une dose de 4 mg de palipéridone à libération immédiate administrée par voie orale ($C_{\max \text{ éé}} = 35 \text{ ng/mL}$) était associée à un changement moyen maximal de la correction dérivée par régression linéaire de l'intervalle QT par rapport au départ, par la méthode des moindres carrés, de 9,3 ms (IC à 90 % : 6,56 à 11,98) observé au jour 2 à 1,5 heure après la prise. Aucun des sujets n'a connu un changement de plus de 60 ms ou une correction dérivée par régression linéaire de l'intervalle QT de plus de 500 ms à quelque moment que ce soit pendant

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

Dans les quatre études à doses fixes contrôlées par placebo et à double insu menées sur INVEGA SUSTENNA® au cours desquelles 1 293 patients atteints de schizophrénie ont reçu le médicament actif, et dans l'étude à long terme au cours de laquelle 667 patients atteints d'un trouble schizo-affectif ont reçu le médicament actif, aucun sujet n'a connu un changement de la correction dérivée par régression linéaire de l'intervalle QT de plus de 60 ms et aucun sujet n'a présenté une correction dérivée par régression linéaire de l'intervalle QT de plus de 500 ms à aucun moment. Dans l'étude à long terme au cours de laquelle 849 patients atteints de schizophrénie ont reçu INVEGA SUSTENNA®, aucun patient n'a connu un changement de la correction dérivée par régression linéaire de l'intervalle QT de plus de 60 ms et un sujet a présenté une correction dérivée par régression linéaire de l'intervalle QT de 507 ms (correction de Bazett [QTcB] : 483 ms); la fréquence cardiaque de ce sujet était de 45 battements par minute.

Système endocrinien et métabolisme

Dyslipidémie

Des changements non désirés en ce qui concerne les lipides ont été observés chez les patients traités avec des antipsychotiques atypiques.

Hyperglycémie et diabète sucré

Des cas d'hyperglycémie, de diabète sucré et d'exacerbation d'un diabète préexistant, parfois graves et associés à une acidocétose, à un coma hyperosmolaire ou à un décès, ont été signalés chez des patients traités par tous les antipsychotiques atypiques. Pour la plupart, ces cas ont été observés lors de l'utilisation clinique après la commercialisation et lors d'études épidémiologiques 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 du traitement antipsychotique utilisé.

Lors des essais cliniques, des cas d'hyperglycémie ou de diabète (< 3 %) ont été signalés chez les sujets traités par INVEGA SUSTENNA®. 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 ou d'un trouble schizo-affectif 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.

Il convient de surveiller tous les patients recevant des antipsychotiques atypiques, dont INVEGA SUSTENNA®, pour déceler les symptômes évocateurs d'une hyperglycémie ou 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 doivent subir un test de glycémie à jeun. Dans certains cas, la glycémie est revenue à la normale

après l'interruption de la prise de l'antipsychotique atypique. Quelques patients ont néanmoins dû poursuivre leur traitement antidiabétique malgré l'arrêt du médicament soupçonné. Les patients présentant des facteurs de risque de diabète sucré (p. ex. obésité, antécédents familiaux de diabète) qui commencent à prendre un antipsychotique atypique doivent subir un test de glycémie à jeun au début du traitement et périodiquement pendant le traitement. Il convient de surveiller régulièrement les patients qui commencent à prendre un antipsychotique atypique et chez qui un diagnostic de diabète sucré a été établi, afin de déceler toute détérioration de l'équilibre glycémique.

Hyperprolactinémie

Comme on le voit avec d'autres antipsychotiques atypiques exerçant un effet antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques 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 similaire à celle observée avec la rispéridone.

Les expériences réalisées sur culture tissulaire indiquent qu'environ un tiers des cancers du sein sont dépendants de la prolactine *in vitro*, un facteur qui pourrait se révéler important lorsque l'on envisage de prescrire un de ces agents à une personne chez qui un cancer du sein a été antérieurement dépisté. Bien que certains troubles, telles la galactorrhée, l'aménorrhée, la gynécomastie et l'impuissance, aient été signalés avec la prise de médicaments qui augmentent la prolactinémie, la portée clinique de ce taux élevé demeure inconnue chez la plupart des patients. Une hyperprolactinémie prolongée, accompagnée d'un hypogonadisme, peut entraîner une baisse de la densité minérale osseuse, aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Comme on le trouve fréquemment avec les antagonistes des récepteurs dopaminergiques D₂, l'administration prolongée de rispéridone dans le cadre d'études de carcinogénicité chez le rongeur s'est traduite par une incidence plus élevée d'hyperplasie ou de tumeurs atteignant l'hypophyse, les glandes mammaires et les cellules endocrines du pancréas (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogénèse et mutagénèse**). 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 les quatre études contrôlées par placebo à double insu menées sur INVEGA SUSTENNA® à doses fixes (25 mg à 150 mg), 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 dans ceux traités par INVEGA SUSTENNA® (1 à 2 %).

Gain de poids

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

Appareil digestif

Effet antiémétique

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

Appareil génito-urinaire

Priapisme

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

Bien qu'aucun cas de priapisme n'ait été signalé dans les études cliniques menées sur INVEGA SUSTENNA[®], des cas de priapisme lors de l'utilisation de la palipéridone administrée par voie orale ont été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance.

Système hématopoïétique

Leucopénie, neutropénie et agranulocytose

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.

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

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

Thrombo-embolie veineuse

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

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

La palipéridone n'est pas métabolisée dans une large mesure au niveau du foie. Bien qu'on n'ait pas étudié INVEGA SUSTENNA[®] chez des patients atteints d'insuffisance hépatique, aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Dans une étude menée sur la palipéridone administrée par voie orale chez des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), la concentration plasmatique de palipéridone libre était similaire à celle observée chez des sujets sains. La palipéridone n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave.

Système immunitaire

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)

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.

Hypersensibilité

De très rares cas d'hypersensibilité grave (p. ex., anaphylaxie, angio-œdème, choc anaphylactique) ont été signalés spontanément après commercialisation, à la suite d'une injection d'INVEGA SUSTENNA[®] chez certains patients. On ignore combien de ces patients avaient précédemment toléré la rispéridone orale ou la palipéridone orale. **Toutefois, des réactions de type anaphylactique sont survenues après l'administration de palmitate de palipéridone injectable chez des patients qui avaient précédemment toléré la rispéridone orale ou la palipéridone orale.** Les symptômes anaphylactiques comprennent l'éruption cutanée, l'urticaire, l'œdème périphérique, l'enflure de l'œil, de la langue et du visage, l'hyperhidrose, la dyspnée et l'hypotension. En présence de tels symptômes, il faut abandonner le traitement par INVEGA SUSTENNA[®]. Les patients présentant une hypersensibilité à la rispéridone orale, à la palipéridone orale, ou à tout autre ingrédient de la préparation ou composant du contenant ne doivent pas être traités par INVEGA SUSTENNA[®] (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Il faut également faire preuve de prudence chez les patients qui ont présenté des réactions allergiques graves à d'autres médicaments. Avant d'instaurer un traitement par INVEGA SUSTENNA[®], il faut déterminer la tolérabilité à la rispéridone orale ou à la palipéridone orale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation**). Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir **FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

Système nerveux

Symptômes extrapyramidaux (SEP) et psychostimulants

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

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

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

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

La prise en charge du SMN doit comprendre : 1) l'arrêt immédiat de la prise d'antipsychotiques,

y compris INVEGA SUSTENNA[®], 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 doit être réinstauré qu'après mûre réflexion. Le patient doit ensuite faire l'objet d'une étroite surveillance, car des cas de récurrence du SMN ont été signalés.

Maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy

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

Effet potentiel sur les fonctions cognitives et motrices

La somnolence, la sédation et les étourdissements font partie des effets indésirables signalés chez les sujets traités par INVEGA SUSTENNA[®] (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Les antipsychotiques, y compris INVEGA SUSTENNA[®], ont la capacité d'altérer le jugement, la pensée ou les fonctions motrices et pourraient avoir des effets sur la vue (p. ex. vision trouble). Par conséquent, il faut conseiller aux patients de faire preuve de prudence lors de la pratique d'activités nécessitant de la vigilance et de ne pas conduire un véhicule à moteur ou utiliser des machines dangereuses jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que le traitement par la palipéridone n'exerce pas d'effets indésirables sur eux.

Crises convulsives

On sait que les antipsychotiques abaissent le seuil convulsif. Dans les quatre études à doses fixes de courte durée, contrôlées par placebo et menées à double insu chez des patients atteints de schizophrénie, moins de 1 % des sujets (1/1 293) traités par INVEGA SUSTENNA[®] à des doses comprises dans l'intervalle recommandé, soit de 25 mg à 150 mg, a présenté un événement indésirable convulsif, comparativement à moins de 1 % des sujets (1/510) ayant reçu un placebo qui a présenté un événement indésirable convulsif de type grand mal.

Dans l'étude à long terme sur la schizophrénie, moins de 1 % des sujets traités par INVEGA SUSTENNA[®] (3/849) ont signalé des événements indésirables sous forme de convulsions (2 sujets) ou d'épilepsie (1 sujet) pendant la phase ouverte de transition/entretien. Pendant la phase à double insu, moins de 1 % des sujets (1/205) traités par INVEGA SUSTENNA[®] ont signalé l'épilepsie au nombre des événements indésirables, comparativement à 0 % des sujets (0/203) ayant reçu un placebo. Aucun cas d'épilepsie ou de convulsions n'a été signalé pendant la phase de prolongation ouverte de cette étude.

On n'a signalé aucun cas d'épilepsie ou de convulsions parmi les événements indésirables lors de l'étude à long terme réalisée chez des sujets atteints d'un trouble schizo-affectif.

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

Dyskinésie tardive (DT)

Il arrive qu'un syndrome de dyskinésie tardive, caractérisé par des mouvements dyskinétiques

involontaires et parfois irréversibles, apparaisse chez les patients qui prennent des antipsychotiques. Même si la DT semble se manifester surtout chez les patients âgés, et plus particulièrement chez les femmes, il est impossible de prédire quels patients sont à risque de DT au moment d'instaurer le traitement. Il a été avancé que l'apparition d'effets indésirables de type parkinsonien serait prédictive d'une DT.

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

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

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

Fonction visuelle

Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire

On a observé des cas de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire pendant une chirurgie de la cataracte chez des patients traités par des médicaments exerçant un effet antagoniste sur les récepteurs adrénergiques alpha1a, comme INVEGA SUSTENNA® (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation**).

Cette variante du syndrome de pupille étroite est caractérisée par un iris flasque qui s'enroule en réaction aux courants d'irrigation peropératoires, un myosis peropératoire progressif malgré une dilatation pré-opératoire à l'aide de médicaments mydriatiques standard, et un prolapsus potentiel de l'iris vers les incisions de phaco-émulsification. Le syndrome de l'iris hypotonique peropératoire peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'intervention chirurgicale. L'utilisation actuelle ou antérieure de médicaments exerçant un effet antagoniste sur les récepteurs adrénergiques alpha1a doit être signalée au chirurgien ophtalmique avant l'intervention chirurgicale. Le bienfait possible de l'arrêt du traitement par un antagoniste du récepteur alpha1 avant une chirurgie de la cataracte n'a pas encore été établi et doit être évalué par rapport au risque lié à l'arrêt d'un traitement antipsychotique.

Fonctions mentale et psychique

Suicide

Étant donné que le suicide ou la tentative de suicide est un risque inhérent à la psychose, il est important que le traitement médicamenteux des patients à risque s'accompagne d'une surveillance étroite et d'une prise en charge clinique appropriée. Compte tenu qu'INVEGA SUSTENNA® doit être administré par un professionnel de la santé (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**), un suicide par surdosage est peu probable.

Fonction rénale

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

Le devenir de la palipéridone administrée par voie orale a été étudié chez des sujets présentant divers degrés de fonction rénale. Le taux d'élimination de la palipéridone a diminué parallèlement à la baisse du taux de clairance de la créatinine. La clairance totale de la palipéridone s'est trouvée réduite chez les sujets dont la fonction rénale était compromise : de 32 % en présence d'une insuffisance rénale légère (Clcr = 50 à < 80 mL/min), de 64 % en présence d'une insuffisance rénale modérée (Clcr = 30 à < 50 mL/min) et de 71 % en présence d'une insuffisance rénale grave (Clcr = 10 à < 30 mL/min), ce qui correspond à une augmentation moyenne de l'exposition (ASC_{inf}) par un facteur de 1,5, de 2,6 et de 4,8, respectivement, comparativement aux sujets sains. La demi-vie d'élimination terminale moyenne de la palipéridone a été respectivement de 24, 40 ou 51 heures en présence d'une insuffisance rénale légère, modérée ou grave, comparativement à 23 heures chez les sujets dont la fonction rénale était normale (Clcr \geq 80 mL/min). D'après un nombre limité d'observations réalisées auprès de sujets atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine \geq 50 à < 80 mL/min) traités par INVEGA SUSTENNA® et d'après des simulations pharmacocinétiques, la dose d'INVEGA SUSTENNA® doit être réduite chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Effets tératogènes

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

Une étude de cohorte, observationnelle et rétrospective, basée sur une banque de données de déclarations des É.-U. a comparé le risque de malformations congénitales pour des naissances vivantes parmi des femmes ayant utilisé ou non des antipsychotiques pendant le premier trimestre de grossesse. La palipéridone, le métabolite actif de la rispéridone, n'a pas été spécifiquement 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 à 1,56). Aucun mécanisme biologique pouvant expliquer ces résultats n'a été identifié et les effets tératogènes n'ont pas été observés dans les études non cliniques. En se basant sur les résultats de cette étude observationnelle unique, une relation causale entre l'exposition *in utero* à la rispéridone et les malformations congénitales n'a pas été établie. Une légère élévation du taux de mortalité fœtale a été observée chez les animaux de laboratoire ayant reçu une forte dose de palipéridone. Les paramètres liés à la gestation n'ont pas été influencés chez des rates ayant reçu du palmitate de palipéridone administré par injection intramusculaire. Les doses élevées ont eu un effet toxique chez les mères. Aucun effet délétère n'a été observé chez la progéniture à des doses de 20 à 22 fois plus élevées que la dose maximale chez l'être humain ou à des doses intramusculaires six fois plus élevées que la dose maximale chez l'être humain.

Effets non tératogènes

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont la palipéridone) au cours du troisième trimestre de la grossesse peuvent présenter des symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage

après la naissance. Des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire et de troubles de l'alimentation ont été signalés chez ces nouveau-nés. Ces complications étaient d'intensité variable. Dans certains cas, les symptômes se sont résorbés spontanément, alors que dans d'autres, les nouveau-nés ont dû être transportés à l'unité des soins intensifs et ont nécessité une hospitalisation prolongée.

INVEGA SUSTENNA® ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés chez la mère l'emportent clairement sur les risques potentiels pour le fœtus. L'effet d'INVEGA SUSTENNA® sur le travail et l'accouchement chez l'être humain n'est pas connu.

7.1.2 Femmes qui allaitent

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

7.1.3 Enfants

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

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

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

7.1.4 Personnes âgées

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

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

Personnes âgées atteintes de démence

Mortalité globale

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

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

Utilisation concomitante avec le furosémide

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

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

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

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

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

Dysphagie

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

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

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

Les renseignements présentés dans cette section sont extraits d'une base de données issues d'essais cliniques menés auprès d'un total de 3 817 sujets atteints de schizophrénie qui ont reçu au moins une dose d'INVEGA SUSTENNA® (palmitate de palipéridone) comprise dans l'intervalle recommandé, soit de 25 mg à 150 mg, et auprès d'un total de 510 sujets atteints de schizophrénie qui ont reçu un placebo. Parmi les 3 817 sujets traités par INVEGA SUSTENNA®, 1 293 ont reçu INVEGA SUSTENNA® dans le cadre de quatre essais à doses fixes contrôlés par placebo et menés à double insu (une étude de neuf semaines et trois études de 13 semaines), 849 ont reçu INVEGA SUSTENNA® dans le cadre de l'essai à long terme (exposition médiane de 229 jours durant la phase initiale ouverte de 33 semaines, dont 205 sujets ont continué de recevoir

INVEGA SUSTENNA® pendant la phase contrôlée par placebo à double insu de cette étude [exposition médiane de 171 jours]) et 1 675 ont reçu INVEGA SUSTENNA® dans le cadre de cinq essais non contrôlés par placebo (trois essais de non-infériorité avec comparateur actif, une étude ouverte de pharmacocinétique et d'innocuité à long terme, et un essai avec permutation du site d'injection [muscle deltoïde ou fessier]). Dans l'une des études de 13 semaines, la dose initiale d'INVEGA SUSTENNA® était de 150 mg, suivie d'une dose de 25 mg, 100 mg ou 150 mg administrée toutes les quatre semaines.

On a par ailleurs évalué l'innocuité d'INVEGA SUSTENNA® au cours d'une étude à long terme chez des adultes atteints d'un trouble schizo-affectif. Au total, 667 sujets ont reçu INVEGA SUSTENNA® durant la phase initiale ouverte de 25 semaines de cette étude (exposition médiane de 147 jours); 164 sujets ont continué à recevoir INVEGA SUSTENNA® durant la phase contrôlée par placebo et à double insu de 15 mois de cette étude (exposition médiane de 446 jours).

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

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

La plupart des événements indésirables ont été légers ou modérés.

Schizophrénie

Études de courte durée contrôlées par placebo

Les événements indésirables les plus fréquents (signalés par $\geq 5\%$ des patients appartenant à n'importe quel groupe posologique recevant INVEGA SUSTENNA® dans le cadre des quatre essais à doses fixes contrôlés par placebo et menés à double insu chez des sujets atteints de schizophrénie et au moins deux fois plus fréquents que chez ceux sous placebo) ont été les suivants : réactions au site d'injection, étourdissements, troubles extrapyramidaux, somnolence et akathisie.

Arrêt du traitement en raison d'événements indésirables

Dans les quatre essais à doses fixes de courte durée contrôlés par placebo et menés à double insu chez des patients atteints de schizophrénie, 5,0 % des sujets traités par INVEGA SUSTENNA® ont cessé le traitement en raison d'événements indésirables, comparativement à 7,8 % des sujets ayant reçu un placebo. La schizophrénie (1,5 %), les troubles psychotiques (0,5 %), les idées suicidaires (0,5 %) et l'agitation (0,5 %) ont été les plus fréquents des événements indésirables menant à l'abandon du traitement dans le groupe INVEGA SUSTENNA®. Sur l'ensemble du programme d'essais cliniques, un seul sujet traité par INVEGA SUSTENNA® a interrompu son traitement en raison d'un syndrome malin des neuroleptiques.

Événements indésirables du médicament souvent observés dans les essais contrôlés par placebo et menés à double insu

Le [Tableau 1.3](#) énumère les événements indésirables signalés chez $\geq 2\%$ des sujets traités par INVEGA SUSTENNA® dans le cadre des quatre essais à doses fixes de courte durée contrôlés

par placebo et menés à double insu chez des sujets atteints de schizophrénie.

Tableau 1.3 : Événements indésirables survenus en cours de traitement chez ≥ 2 % des sujets atteints de schizophrénie traités par INVEGA SUSTENNA® dans le cadre de quatre essais à doses fixes contrôlés par placebo à double insu

Classe de systèmes-organes Terme préférentiel	INVEGA SUSTENNA®							Total Pali (n = 1 232) %
	Placebo (n = 510) %	éq.25 mg (n = 130) %	éq.50 mg (n = 302) %	éq.100 mg (n = 312) %	éq.150/25 mg (n = 160) %	éq.150/100 mg (n = 165) %	éq.150/150 mg (n = 163) %	
Pourcentage total des sujets ayant présenté un événement indésirable	70	75	68	69	63	60	63	67
Infections et infestations								
Bronchite	1	2	< 1	1	0	1	1	1
Grippe	< 1	0	0	< 1	2	1	0	< 1
Nasopharyngite	2	0	2	2	4	2	2	2
Infection des voies respiratoires supérieures	2	2	2	2	1	2	4	2
Infection urinaire	1	0	1	< 1	1	1	2	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition								
Diminution de l'appétit	1	2	1	1	0	1	1	1
Affections psychiatriques								
Agitation	7	10	5	9	8	5	4	6
Anxiété	7	8	5	3	5	6	6	5
Dépression	1	1	2	1	1	0	1	1
Hallucination auditive	1	2	2	1	1	1	1	1
Insomnie	15	15	15	13	12	10	13	13
Cauchemar	< 1	2	0	0	0	0	0	< 1
Idées suicidaires	2	0	1	2	2	2	1	1
Tension	1	2	1	1	0	0	0	1
Affections du système nerveux								
Akathisie	3	2	2	3	1	5	6	3
Étourdissements	1	6	2	4	1	4	2	3
Dyskinésie	1	1	2	1	0	1	1	1
Trouble extrapyramidal	1	5	2	3	1	0	0	2
Céphalée	12	11	11	15	11	7	6	11
Hypertonie	< 1	1	2	1	0	0	0	1
Somnolence	3	5	7	4	1	5	5	5
Affections oculaires								
Gonflement oculaire	0	2	0	0	0	0	0	< 1
Affections cardiaques								
Trouble de la conduction	1	0	2	1	0	0	0	1
Bradycardie sinusale	1	0	1	< 1	2	0	0	< 1
Tachycardie	< 1	1	0	1	1	1	2	1
Affections vasculaires								
Hypertension	1	2	1	1	1	1	0	1

¹ Le tableau fait état des événements indésirables signalés chez au moins 2 % des patients traités par INVEGA SUSTENNA®, quel que soit le groupe de dose, et à une incidence égale ou supérieure à celle observée dans le groupe placebo; les critères de référence (incidence ≥ 2 % et \geq au placebo) sont basés sur des pourcentages arrondis.

Remarque : Les termes préférentiels suivants ont été combinés comme suit : « Somnolence » comprend « Somnolence » et « Sédation »; « Réaction au site d'injection » comprend : « Douleur au point d'injection », « Prurit au site d'injection », « Nodule au site d'injection », « Induration au point d'injection », « Douleur au site d'administration », « Réaction au site d'administration », « Érythème au point d'application », « Gonflement au site d'application », « Ecchymose au site d'injection », « Gêne au niveau du site d'injection », « Érythème au site d'injection », « Extravasation au point d'injection », « Inflammation au site d'injection », « Irritation au point d'injection », « Masse au site d'injection », « Œdème au point d'injection », « Réaction au site d'injection », « Gonflement au site d'injection », « Hématome au site d'injection », « Douleur articulaire au point d'injection », « Douleur au site de ponction veineuse » et « Réaction au site de ponction veineuse »; et « Gêne abdominale/douleur abdominale haute » comprend « Gêne abdominale », « Gêne gastrique » et « Douleur abdominale haute ».

Remarque : Les événements indésirables observés dans le cadre des études ont été classifiés d'après la version 12.0 de MedDRA.

Tableau 1.3 Événements indésirables survenus en cours de traitement chez ≥ 2 % des sujets atteints de schizophrénie traités par INVEGA SUSTENNA® dans le cadre de quatre essais à doses fixes contrôlés par placebo à double insu

Classe de systèmes-organes Terme préférentiel	INVEGA SUSTENNA®							Total
	Placebo (n = 510) %	éq.25 mg (n = 130) %	éq.50 mg (n = 302) %	éq.100 mg (n = 312) %	éq.150/25 m g (n = 160) %	éq.150/100 m g (n = 165) %	éq.150/150 m g (n = 163) %	Pali (n = 1 232) %
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales								
Toux	1	2	3	1	0	1	1	1
Dyspnée	1	2	< 1	1	1	0	0	1
Douleur oropharyngée	1	1	2	< 1	1	1	0	1
Affections gastro-intestinales								
Gêne abdominale/douleur abdominale haute	2	2	4	4	1	2	4	3
Constipation	5	3	5	5	2	4	1	4
Diarrhée	2	0	3	2	1	2	2	2
Bouche sèche	1	3	1	0	1	1	1	1
Reflux gastro-œsophagien	0	2	< 1	< 1	0	0	0	< 1
Nausées	3	4	4	3	2	2	2	3
Douleur dentaire	1	1	1	3	1	2	3	2
Vomissements	4	5	4	2	3	2	2	3
Affections de la peau et du tissu sous-cutané								
Prurit	1	1	2	1	1	0	1	1
Éruption cutanée	1	2	1	< 1	2	1	2	1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif								
Douleur dorsale	2	2	1	3	1	1	1	1
Raideur musculosquelettique	1	1	< 1	< 1	1	1	2	1
Myalgie	1	2	1	< 1	1	0	2	1
Douleur d'un membre	1	0	2	2	2	3	0	2
Troubles généraux et anomalies au site d'administration								
Asthénie	0	2	1	< 1	0	1	1	1
Fatigue	1	1	2	2	1	2	1	2
Réaction au site d'injection	2	0	4	6	9	7	10	6
Douleur	1	0	2	1	0	1	1	1
Investigations								
Augmentation de l'alanine aminotransférase	2	0	2	1	1	1	1	1
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	1	0	2	0	1	1	2	1
Augmentation de la cholestérolémie	< 1	2	1	0	0	0	0	< 1
Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme	1	1	1	1	2	2	0	1
Augmentation des lipoprotéines de faible densité	< 1	2	1	0	0	1	0	< 1
Gain pondéral	1	4	4	1	1	1	2	2
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures								
Lacération cutanée	< 1	2	< 1	0	1	0	0	< 1

Voir les remarques en bas de la première page du [Tableau 1.3](#)

Lors de l'essai à long terme, la nature et la fréquence des événements indésirables pendant les phases ouvertes de cette étude ont été généralement comparables à celles observées dans les

quatre essais à doses fixes contrôlés par placebo se trouvant au [Tableau 1.3](#). Les événements indésirables signalés pendant la phase à double insu de l'étude étaient généralement de nature similaire aux événements observés lors des phases sans insu.

Trouble schizo-affectif

Le profil d'innocuité d'INVEGA SUSTENNA® chez les patients atteints d'un trouble schizo-affectif est généralement similaire à celui observé chez les patients atteints de schizophrénie. Une proportion plus élevée de l'ensemble des sujets de la phase ouverte de l'étude à long terme sur le trouble schizo-affectif ont manifesté certains événements indésirables apparus en cours de traitement – affections du système nerveux (30 %) ainsi que troubles généraux et anomalies au site d'administration (19 %) – en comparaison avec les sujets de la phase ouverte de l'étude à long terme sur la schizophrénie (pour qui les taux étaient respectivement de 21 % et de 9 % pour les mêmes événements). L'akathisie, la dyskinésie, la somnolence, les tremblements et certaines réactions au site d'injection ont tous été signalés plus souvent chez les sujets atteints d'un trouble schizo-affectif que chez les sujets atteints de schizophrénie au cours des phases ouvertes de ces études.

Durant la phase ouverte de l'étude à long terme menée chez des sujets atteints d'un trouble schizo-affectif, 7,5 % des patients ont abandonné le traitement pour cause d'événements indésirables. Durant la phase contrôlée par placebo et à double insu de cette étude, ce taux était de 5,5 % et de 1,8 %, respectivement, chez les patients sous INVEGA SUSTENNA® et chez les patients sous placebo.

Les événements indésirables qui se sont produits plus souvent au cours de la phase à double insu dans le groupe INVEGA SUSTENNA® que dans le groupe placebo (différence de 2 % ou plus) étaient les suivants : gain de poids, nasopharyngite, céphalées, hyperprolactinémie et fièvre.

D'autres événements indésirables, énumérés ci-dessous, ont également été signalés par les sujets atteints d'un trouble schizo-affectif qui ont reçu INVEGA SUSTENNA® au cours de la phase ouverte ou de la phase à double insu de l'étude à long terme :

Affections gastro-intestinales : dyspepsie, flatulence

Investigations : augmentation de la prolactinémie, perte de poids

Troubles du métabolisme et de la nutrition : augmentation de l'appétit

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : congestion nasale, rhinorrhée

Événements indésirables observés dans les indications tant de la schizophrénie que du trouble schizo-affectif

Événements indésirables liés à la dose

D'après les données confondues des quatre essais à doses fixes, de courte durée, contrôlés par placebo et menés à double insu chez des patients atteints de schizophrénie, parmi les événements indésirables survenus avec une incidence ≥ 2 % chez les sujets traités par INVEGA SUSTENNA® seules l'akathisie et les réactions au site d'injection ont présenté une tendance évidente à la dose-dépendance. L'hyperprolactinémie était également liée à la dose mais son incidence n'a pas atteint un niveau ≥ 2 % chez les sujets traités par INVEGA SUSTENNA®.

Caractéristiques démographiques

L'examen des sous-groupes de la population ayant pris part aux essais contrôlés par placebo à

double insu n'a mis en évidence aucune différence au niveau de l'innocuité qui soit basée uniquement sur l'âge, le sexe ou l'origine ethnique. Toutefois, les sujets âgés de 65 ans ou plus étaient peu nombreux.

Symptômes extrapyramidaux (SEP)

Les données regroupées des deux essais de 13 semaines à doses fixes contrôlés par placebo et menés à double insu chez des sujets atteints de schizophrénie ont fourni des renseignements sur les SEP apparus en cours de traitement. Plusieurs méthodes ont été utilisées pour mesurer les SEP : (1) le score global à l'échelle SAS (*Simpson-Angus Rating Scale*) (variation moyenne par rapport au départ ou score obtenu à la fin de l'essai), qui fait une évaluation générale du parkinsonisme, (2) le score global d'évaluation clinique à l'échelle BARS (*Barnes Akathisia Rating Scale*) (variation moyenne par rapport au départ ou score obtenu à la fin de l'essai), qui évalue l'akathisie, (3) l'emploi de médicaments anticholinergiques pour traiter les SEP émergents, (4) les scores à l'échelle AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*) (variation moyenne par rapport au départ ou scores obtenus à la fin de l'essai) (Tableau 1.4) et (5) l'incidence de cas de SEP signalés spontanément (Tableau 1.5).

Tableau 1.4 : Symptômes extrapyramidaux (SEP) apparus en cours de traitement évalués en fonction de l'incidence aux échelles d'évaluation et de l'emploi de médicaments anticholinergiques – études sur la schizophrénie

Échelle	Pourcentage de sujets			
	Placebo (n = 262)	INVEGA SUSTENNA®		
	25 mg (n = 130)	50 mg (n = 223)	100 mg (n = 228)	
Parkinsonisme ^a	9	12	10	6
Akathisie ^b	5	5	6	5
Dyskinésie ^c	3	4	6	4
Emploi de médicaments anticholinergiques ^d	12	10	12	11

a : Parkinsonisme : pourcentage de sujets ayant un score global à l'échelle SAS > 0,3 au point d'évaluation (le score global étant défini comme la somme totale des items divisée par le nombre d'items).

b : Akathisie : pourcentage de sujets ayant un score global à l'échelle BARS ≥ 2 au point d'évaluation.

c : Dyskinésie : pourcentage de sujets ayant un score ≥ 3 pour l'un des sept premiers items ou un score ≥ 2 pour au moins deux des sept premiers items de l'échelle AIMS au point d'évaluation.

d : Pourcentage de sujets ayant reçu des médicaments anticholinergiques pour le traitement des SEP émergents.

Tableau 1.5 : 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 de SEP	Pourcentage de sujets			
	Placebo (n = 262)	INVEGA SUSTENNA®		
	25 mg (n = 130)	50 mg (n = 223)	100 mg (n = 228)	
Pourcentage de l'ensemble des sujets ayant des événements indésirables liés aux SEP	10	12	11	11
Parkinsonisme	5	6	6	4
Hyperkinésie	2	2	2	4
Tremblements	3	2	2	3
Dyskinésie	1	2	3	1
Dystonie	0	1	1	2

Le groupe parkinsonisme comprend : trouble extrapyramidal, hypertonie, raideur musculosquelettique, parkinsonisme, bave, faciès figé, tension musculaire, hypokinésie.

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

Le groupe dyskinésie comprend : dyskinésie, choréo-athétose, contractions fasciculaires, myoclonie, dyskinésie tardive.

Le groupe dystonie comprend : dystonie, spasmes musculaires.

Les résultats obtenus à toutes les phases de l'essai à long terme réalisé auprès de sujets atteints de schizophrénie ont été comparables. Dans l'essai de neuf semaines à doses fixes contrôlé par placebo à double insu, les pourcentages de parkinsonisme et d'akathisie évalués selon l'incidence aux échelles d'évaluation ont été plus élevés dans le groupe traité par INVEGA SUSTENNA® à raison de 100 mg (18 % et 11 %, respectivement) que dans celui traité par INVEGA SUSTENNA® à raison de 50 mg (9 % et 5 %, respectivement) et dans celui ayant reçu un placebo (7 % et 4 %, respectivement).

Dans l'étude de 13 semaines menée chez des sujets atteints de schizophrénie avec dose initiale de 150 mg, l'incidence des événements indésirables liés aux symptômes extrapyramidaux apparus en cours de traitement a été similaire à celle observée dans le groupe ayant reçu un placebo (8 %), mais s'est révélée être liée à la dose (incidence de 6, 10 et 11 % dans les groupes traités par INVEGA SUSTENNA® respectivement à raison de 150/25 mg, de 150/100 mg et de 150/150 mg). L'hyperkinésie a été la catégorie d'événements indésirables liés aux symptômes extrapyramidaux qui a été observée le plus souvent dans le cadre de cette étude, et ce, à une fréquence similaire entre le groupe ayant reçu un placebo (4,9 %) et les groupes traités par INVEGA SUSTENNA® à raison de 150/100 mg (4,8 %) et de 150/150 mg (5,5 %), mais à une fréquence moindre dans le groupe traité par INVEGA SUSTENNA® à raison de 150/25 mg (1,3 %). Le pourcentage de sujets qui ont dû avoir recours à un anticholinergique a été faible et similaire dans le groupe ayant reçu le placebo et les groupes traités par le palmitate de palipéridone (de 11 à 13 %).

Tableau 1.6 : Événements indésirables liés aux symptômes extrapyramidaux (SEP) apparus en cours de traitement durant une étude de 13 semaines avec dose initiale de 150 mg (termes MedDRA pour désigner le groupe de SEP) – études sur la schizophrénie

Groupe de SEP	Pourcentage de sujets			
	Placebo (n = 164)	150/25 mg ^a (n = 160)	150/100 mg ^a (n = 165)	150/150 mg ^a (n = 163)
Hyperkinésie	4,9	1,3	4,8	5,5
Parkinsonisme	1,8	3,1	3,0	4,3
Tremblements	2,4	0,6	1,8	1,2
Dyskinésie	0,6	0	1,2	0,8
Dystonie	0,6	1,9	0	0

Le groupe parkinsonisme comprend : trouble extrapyramidal, hypertonie, raideur musculosquelettique, parkinsonisme, bave, faciès figé, tension musculaire, hypokinésie.

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

Le groupe dyskinésie comprend : dyskinésie, choréo-athétose, contractions fasciculaires, myoclonie, dyskinésie tardive.

Le groupe dystonie comprend : dystonie, spasmes musculaires.

^a Injection initiale de 150 mg dans le muscle deltoïde, suivie d'une dose de 25 mg, 100 mg ou 150 mg administrée toutes les 4 semaines par injection dans le deltoïde ou le fessier (voir **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES : ESSAIS CLINIQUES**).

Dans l'étude à long terme sur le trouble schizo-affectif, les événements indésirables liés au groupe de SEP apparus en cours de traitement par INVEGA SUSTENNA® durant la phase ouverte de 25 semaines étaient les suivants : hyperkinésie (12,3 %), parkinsonisme (8,7 %), tremblements (3,4 %), dyskinésie (2,5 %) et dystonie (2,1 %). Durant la phase de 15 mois à double insu, l'incidence globale d'événements indésirables liés aux SEP était similaire dans les groupes INVEGA SUSTENNA® et placebo (8,5 % et 7,1 % respectivement). Les événements indésirables les plus courants liés aux SEP (terme pour le groupe) apparus chez > 2 % des sujets de n'importe quel groupe dans la phase à double insu de l'étude (INVEGA SUSTENNA® versus placebo) étaient l'hyperkinésie (3,7 % vs 2,9 %), le parkinsonisme (3,0 % vs 1,8 %) et les tremblements (1,2 % vs 2,4 %). D'après les scores des symptômes aux sous-échelles de l'ESRS-A (échelle d'évaluation des symptômes extrapyramidaux abrégée) qui concernent les troubles moteurs (parkinsonisme, dystonie, dyskinésie, akathisie), ces troubles étaient soit absents soit minimes chez la majorité des sujets qui ont participé aux phases ouverte et à double insu. Un traitement par anticholinergiques pour la prise en charge de symptômes liés aux SEP a été entrepris par 13,5 % des sujets au cours

de la phase ouverte. Ce taux était de 4,3 % et de 3,5 % respectivement dans les groupes INVEGA SUSTENNA® et placebo durant la phase à double insu.

Gain de poids

Dans l'étude de 13 semaines portant sur des sujets atteints de schizophrénie avec le schéma thérapeutique recommandé pour l'instauration (c.-à-d. injections initiales de 150 mg et de 100 mg dans le deltoïde), les sujets dont le poids a augmenté de $\geq 7\%$ par rapport au départ ont été plus nombreux dans les groupes traités par INVEGA SUSTENNA® que dans le groupe ayant reçu un placebo. La proportion de sujets ayant présenté un gain de poids anormal $\geq 7\%$ a mis en évidence une tendance à être liée à la dose, avec une incidence de 5 % dans le groupe placebo comparativement à une incidence de 6, 8 et 13 % dans les groupes traités par INVEGA SUSTENNA® respectivement à raison de 25, 100 et 150 mg.

Dans les deux essais de 13 semaines à doses fixes, contrôlés par placebo et menés à double insu chez des sujets atteints de schizophrénie (données regroupées), les pourcentages de sujets ayant répondu au critère de gain $\geq 7\%$ du poids corporel ont été de 6, 9 et 10 % dans les groupes traités par INVEGA SUSTENNA® respectivement à raison de 25, 50 et 100 mg, comparativement à 2 % dans le groupe placebo. Dans l'essai de neuf semaines à doses fixes contrôlé par placebo à double insu, 8 et 6 % des sujets traités par INVEGA SUSTENNA® respectivement à raison de 50 et 100 mg, ont répondu à ce critère, comparativement à 4 % des sujets ayant reçu le placebo.

Pendant la phase ouverte de transition/entretien de 33 semaines dans le cadre de l'essai à long terme sur la schizophrénie, 12 % des sujets traités par INVEGA SUSTENNA® ont répondu à ce critère de gain de poids; la variation moyenne du poids par rapport au début de la phase ouverte a été de +0,7 kg. Dans la phase à double insu de durée variable, ce critère (gain de poids $\geq 7\%$ entre la phase à double insu et le point d'évaluation) a été atteint par 6 % des sujets traités par INVEGA SUSTENNA® (durée médiane de 171 jours [fourchette de 1 à 407 jours]) comparativement à 3 % des sujets ayant reçu le placebo (durée médiane de 105 jours [fourchette de 8 à 441 jours]); la variation moyenne du poids par rapport au début de la phase à double insu a été de +0,5 kg avec INVEGA SUSTENNA® et de -1,0 kg avec le placebo. Des résultats similaires ont été observés dans la phase de prolongation ouverte de cette étude.

Pendant la phase ouverte initiale (de 25 semaines) de l'étude à long terme menée chez des sujets atteints d'un trouble schizo-affectif, INVEGA SUSTENNA® a été associé à une variation moyenne du poids par rapport au départ de +2,2 kg, et 18 % des sujets ont connu un gain de poids $\geq 7\%$ (n = 653). Pendant la phase à double insu (de 15 mois) de l'étude, la variation moyenne du poids par rapport au début de la phase à double insu a été de -0,2 kg dans le groupe INVEGA SUSTENNA® et de -0,8 kg dans le groupe placebo. Un gain de poids $\geq 7\%$ a été signalé chez 13 % des sujets sous INVEGA SUSTENNA® (n = 161) et chez 6 % des sujets sous placebo durant la phase à double insu (n = 168).

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

Dans l'étude sur 13 semaines portant sur des sujets atteints de schizophrénie avec le schéma thérapeutique recommandé pour l'instauration (c.-à-d. injections initiales de 150 mg et de 100 mg dans le deltoïde) l'intensité moyenne de la douleur due à l'injection, telle que signalée par les sujets à l'aide d'une échelle visuelle analogique (de 0 mm = pas de douleur à 100 mm = douleur insoutenable) lors de la première injection, était respectivement de 22 et 18 dans les groupes INVEGA SUSTENNA® et placebo. Pendant tout le reste de l'étude, quand les injections pouvaient être administrées dans le fessier ou dans le deltoïde, les scores moyens de douleur allaient de 10 à 15 mm pour les injections dans le fessier et de 15 à 21 mm pour celles dans le deltoïde. La douleur au site deltoïdien avait ainsi tendance à être plus importante, bien que restant habituellement légère. Les évaluations de douleur par l'investigateur concordaient avec celles des sujets. Bien que moins fréquent, une enflure est également survenue plus souvent au site deltoïdien qu'au site fessier.

Selon l'évaluation du personnel de cette étude à double insu, les événements à type de douleur, d'induration, de rougeur ou d'enflure ont été dans l'ensemble peu fréquents aux sites d'injection et d'intensité généralement légère; ils ont eu tendance à diminuer avec le temps.

Constipation

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

Événements indésirables signalés avec la palipéridone administrée par voie orale

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

Affections cardiaques : bloc de branche gauche, arythmie sinusale

Affections oculaires : œil sec

Affections gastro-intestinales : occlusion intestinale

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

Affections du système immunitaire : réaction anaphylactique

Infections et infestations : rhinite, infection virale, infection des voies respiratoires

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : chute

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

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

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

Affections psychiatriques : agressivité, troubles du sommeil

Affections des organes de reproduction et du sein : engorgement mammaire, hypertrophie mammaire, douleur mammaire, sensibilité mammaire, éjaculation rétrograde

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : épistaxis, respiration sifflante, dysphonie, hyperventilation, pneumopathie d'inhalation, congestion pulmonaire, congestion des voies respiratoires

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

Affections vasculaires : hypotension, ischémie

Effets indésirables signalés avec la rispéridone

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

Affections du système nerveux : trouble cérébrovasculaire

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : râles

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

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

8.2 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Les événements indésirables suivants sont survenus chez < 2 % des sujets traités par INVEGA SUSTENNA® dans les quatre essais (mentionnés plus haut) à doses fixes, de courte durée, contrôlés par placebo et menés à double insu chez des sujets atteints de schizophrénie. Les événements indésirables qui suivent comprennent également ceux signalés à toute fréquence chez les sujets atteints de schizophrénie traités par INVEGA SUSTENNA® dans le cadre d'autres essais. Tous les événements établis comme événements indésirables pouvant être liés au médicament sont inclus. De plus, ont également été inclus tous les événements médicalement ou cliniquement significatifs, particulièrement ceux susceptibles d'être utiles au prescripteur ou présentant une vraisemblance pharmacologique. Bien que les événements signalés soient survenus pendant le traitement par INVEGA SUSTENNA®, ils n'ont pas été nécessairement attribuables à celui-ci.

Les événements sont classés par système organique et énumérés par ordre décroissant de fréquence selon les définitions suivantes :

Fréquents	≥ 1/100 à < 1/10
Peu fréquents	≥ 1/1 000 à < 1/100
Rares	≥ 1/10 000 à < 1/1 000
Très rares	< 1/10 000, y compris les cas isolés.
Fréquence inconnue	Les données disponibles ne permettent pas de faire une estimation.

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

Affections cardiaques : *fréquents* : bradycardie; *peu fréquents* : bloc auriculoventriculaire du premier degré, palpitations, bloc de branche, électrocardiogramme anormal, syndrome de tachycardie en posture orthostatique, tachycardie sinusale

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

Affections endocriniennes : *fréquents* : hyperprolactinémie; *fréquence inconnue* : glycosurie

Affections oculaires : *peu fréquents* : conjonctivite, crise oculogyre, vision trouble; *rare* :

anomalie des mouvements oculaires, révulsion oculaire, glaucome, augmentation du larmoiement, hyperémie oculaire, photophobie

Affections gastro-intestinales : *peu fréquents* : gastroentérite, hypersécrétion salivaire; *rares* : chéilite, dysphagie, incontinence fécale, fécalome, langue gonflée

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : *peu fréquents* : gêne thoracique, œdème du visage, anomalie de la marche, malaise, soif; *rares* : diminution de la température corporelle, augmentation de la température corporelle, frissons, syndrome de sevrage médicamenteux

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

Affections du système immunitaire : *peu fréquents* : hypersensibilité

Infections et infestations : *peu fréquents* : acarodermatite, cellulite, cystite, otite, infection oculaire, pneumonie, sinusite, abcès sous-cutané, amygdalite; *rares* : onychomycose

Investigations : *fréquents* : augmentation de la glycémie, augmentation de la triglycéridémie

Troubles du métabolisme et de la nutrition : *fréquents* : hyperglycémie, peu fréquents : anorexie, hyperinsulinémie, augmentation de l'appétit; *rares* : polydypsie

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : *peu fréquents* : raideur articulaire, rigidité musculaire, spasmes musculaires, tension musculaire, contractions fasciculaires; *rares* : enflure des articulations, faiblesse musculaire, rigidité de la nuque, posture anormale, rhabdomyolyse

Affections du système nerveux : *fréquents* : tremblements, dystonie; *peu fréquents* : bradykinésie, convulsions, troubles de l'attention, étourdissements orthostatiques, bave, dysarthrie, hypoesthésie, léthargie, dystonie oromandibulaire, paresthésie, parkinsonisme, hyperactivité psychomotrice, syncope, dyskinésie tardive; *rares* : trouble de l'équilibre, accident vasculaire cérébral, coordination anormale, baisse du niveau de conscience, coma diabétique, intubation, perte de conscience, syndrome malin des neuroleptiques, aucune réaction aux stimuli

Affections psychiatriques : *peu fréquents* : état confusionnel, diminution de la libido, impatience psychomotrice; *rares* : anorgasmie, diminution de l'affectivité

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

Affections des organes de reproduction et du sein : *peu fréquents* : aménorrhée, trouble de l'éjaculation, dysfonction érectile, galactorrhée, gynécomastie, trouble menstruel, menstruation retardée, règles irrégulières, dysfonction sexuelle, pertes vaginales; *rares* : écoulement mammaire, gêne au niveau des seins

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

Affections vasculaires : *peu fréquents* : hypotension orthostatique; *rares* : bouffées vasomotrices

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

Dans les données regroupées des deux essais de 13 semaines à doses fixes, contrôlés par placebo et menés à double insu chez des sujets atteints de schizophrénie, les comparaisons entre les groupes n'ont mis en évidence aucune différence d'importance médicale entre INVEGA SUSTENNA[®] et le placebo quant à la proportion de sujets présentant des changements ayant une portée clinique potentielle au niveau des mesures courantes de paramètres de chimie sérique, d'hématologie ou d'analyse d'urine. De même, il n'y avait aucune différence entre INVEGA SUSTENNA[®] et le placebo au niveau de l'incidence d'abandons en raison de changements touchant les paramètres d'hématologie, d'analyse d'urine ou de chimie sérique, y compris les variations moyennes par rapport au départ des paramètres suivants : glycémie à jeun, insuline, peptide C, triglycérides, HDL, LDL et cholestérol total. Toutefois, INVEGA SUSTENNA[®] a été associé à des augmentations du taux de prolactine sérique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme**). Les augmentations de prolactinémie observées ont été pour la plupart asymptomatiques et peu souvent associées à des événements indésirables potentiellement liés à la prolactine. L'étude de 13 semaines avec dose initiale de 150 mg, l'essai de neuf semaines à doses fixes contrôlé par placebo à double insu et la phase à double insu de l'essai à long terme portant sur la schizophrénie ont donné des résultats comparables à cet égard. Dans le cadre de l'étude à long terme réalisée auprès de patients atteints d'un trouble schizo-affectif, on a également observé une hausse de la concentration sérique de prolactine qui était toutefois généralement asymptomatique et rarement associée à de potentiels événements indésirables liés à la prolactine.

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

Les événements indésirables nouvellement identifiés comme des effets indésirables médicamenteux (EIM) lors de la surveillance après commercialisation de la palipéridone sont énumérés au [Tableau 1.7](#). Les EIM sont présentés par catégories de fréquence basées sur des taux de déclaration spontanée.

Tableau 1.7 : Effets indésirables médicamenteux identifiés lors de la surveillance postcommercialisation de la palipéridone, par catégories de fréquence estimée à partir des déclarations spontanées

Affections hématologiques et du système lymphatique	
<i>Très rare</i>	Thrombocytopénie
Affections cardiaques	
<i>Très rare</i>	Fibrillation auriculaire
Affections endocriniennes	
<i>Fréquence inconnue</i>	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
Affections oculaires	
<i>Fréquence inconnue</i>	Syndrome de l'iris hypotonique (peropératoire)
Affections gastro-intestinales	
<i>Très rare</i>	Pancréatite
<i>Très rare</i>	Iléus
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
<i>Très rares</i>	Hypothermie, abcès au site d'injection, cellulite au site d'injection
Affections hépatobiliaires	
<i>Fréquence inconnue</i>	Jaunisse
Troubles du système immunitaire	
<i>Rare</i>	Hypersensibilité (y compris de très rares épisodes d'angio-œdème, d'anaphylaxie et de choc anaphylactique)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
<i>Très rares</i>	Diabète sucré, acidocétose diabétique, hypoglycémie
<i>Fréquence inconnue</i>	Intoxication hydrique
Affections du système nerveux	
<i>Très rare</i>	Dysgueusie
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	
<i>Très rare</i>	Syndrome de sevrage médicamenteux chez les nouveau-nés
Troubles psychiatriques	
<i>Très rare</i>	Catatonie, manie
Affections rénales et urinaires	
<i>Très rare</i>	Rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
<i>Très rare</i>	Priapisme
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
<i>Très rare</i>	Syndrome d'apnée du sommeil
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
<i>Rare</i>	Angio-œdème
<i>Très rare</i>	Alopécie
Affections vasculaires	
<i>Très rares</i>	Thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire

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, Système hématopoïétique**). De très rares cas d'agranulocytose ont été signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance.

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

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

Hypersensibilité

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

Renseignements sur l'innocuité signalés au sujet de la rispéridone

La palipéridone est le principal métabolite actif de la rispéridone. Le profil de libération et les caractéristiques pharmacocinétiques d'INVEGA SUSTENNA[®] diffèrent considérablement de ceux des préparations orales de rispéridone à libération immédiate et de la rispéridone injectable à longue durée d'action (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**); toutefois, le profil de liaison aux récepteurs de la palipéridone est très semblable à celui de la molécule mère. Les renseignements relatifs à l'innocuité de la rispéridone administrée par voie orale et par injection à longue durée d'action qui ont été tirés des essais cliniques et de la pharmacovigilance et qui pourraient s'étendre à INVEGA SUSTENNA[®] se trouvent dans les renseignements thérapeutiques de la rispéridone, ainsi qu'à la section **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Effets indésirables signalés avec la rispéridone**.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicament-médicament

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

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

Aux concentrations cliniquement pertinentes, la palipéridone n'a eu aucun effet inhibiteur ou seulement un effet inhibiteur marginal sur les principales isoenzymes du cytochrome P450, notamment le CYP1A2, le CYP2A6, le CYP2C8/9/10, le CYP2D6, le CYP2E1, le CYP3A4 et le CYP3A5. Il a été démontré que la palipéridone était un substrat de la glycoprotéine P. Toutefois,

l'influence de toute interaction médicamenteuse avec la glycoprotéine P au niveau de la barrière hémato-encéphalique devrait être modeste.

Effets potentiels d'INVEGA SUSTENNA® sur d'autres médicaments

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

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

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

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

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

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

Effets potentiels d'autres médicaments sur INVEGA SUSTENNA®

La palipéridone n'est pas un substrat du CYP1A2, du CYP2A6, du CYP2C9, du CYP2C19 ou du CYP3A5. Son interaction avec les inhibiteurs ou les inducteurs de ces isoenzymes est donc peu probable.

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

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

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

Carbamazépine et autres inducteurs enzymatiques puissants du CYP3A4

La co-administration de comprimés oraux de palipéridone à libération prolongée une fois par jour

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

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

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

La co-administration d'une dose unique de palipéridone à libération prolongée en comprimés oraux à 12 mg avec des comprimés de divalproex sodique à libération prolongée (deux comprimés de 500 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation d'environ 50 % de la C_{max} et de l'ASC de la palipéridone, résultant probablement d'une absorption orale accrue. Comme aucun effet significatif n'a été observé sur la clairance systémique, aucune interaction cliniquement significative n'est attendue entre les comprimés de divalproex sodique à libération prolongée et la suspension injectable INVEGA SUSTENNA[®] à libération prolongée. Cette interaction n'a pas été étudiée avec INVEGA SUSTENNA[®].

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

Utilisation concomitante avec le furosémide

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

Utilisation concomitante d'INVEGA SUSTENNA[®] et de rispéridone ou de palipéridone orale

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

Utilisation concomitante d'INVEGA SUSTENNA[®] et de psychostimulants

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

9.2 Interactions médicament-aliment

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

9.3 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.4 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

9.5 Interactions médicament-mode de vie

Tabagisme

Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé selon que le sujet fume ou non. D'après des études *in vitro* utilisant des enzymes hépatiques humains, la palipéridone n'est pas un substrat du CYP1A2. Par conséquent, le tabac, un inducteur du CYP1A2, ne devrait avoir aucun effet sur la pharmacocinétique de la palipéridone. Dans le cadre d'une analyse réalisée avec des comprimés de palipéridone à libération prolongée administrés par voie orale, les évaluations pharmacocinétiques de populations cadrent avec les résultats *in vitro* puisqu'elles n'ont mis en évidence aucune différence statistiquement significative entre les fumeurs et les non-fumeurs.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le palmitate de palipéridone est hydrolysé en palipéridone après avoir été injecté (voir **Pharmacocinétique**). Tout comme le mécanisme d'action des autres médicaments efficaces dans le traitement de la schizophrénie et du trouble schizo-affectif, celui de la palipéridone est inconnu. Il a néanmoins été avancé que l'activité thérapeutique du médicament dans la schizophrénie et le trouble schizo-affectif était médiée par un effet antagoniste s'exerçant à la fois sur les récepteurs dopaminergiques de type 2 (D_2) et sur les récepteurs sérotoninergiques de type 2 ($5-HT_{2A}$). L'inhibition de récepteurs autres que les récepteurs D_2 et $5-HT_{2A}$ pourrait expliquer certains autres effets de la palipéridone.

10.2 Pharmacodynamie

La palipéridone est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D_2 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 H_1 . 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.

Pharmacodynamie préclinique

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

La palipéridone est le principal métabolite actif de la rispéridone et sa pharmacologie ressemble beaucoup à celle de son composé parent. Dans une série standard d'épreuves pharmacologiques *in vivo*, la palipéridone, ses énantiomères et la rispéridone ont montré des effets similaires à des doses très rapprochées. *In vitro*, la palipéridone et la rispéridone ont (1) partagé pratiquement la même affinité de liaison pour les récepteurs $5-HT_{2A}$, D_2 , 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 D_2 s'est révélée environ 20 fois plus élevée

comparativement à la clozapine, et seulement deux à trois fois plus faible par rapport à l'halopéridol. La palipéridone différait de la clozapine et de l'halopéridol par la pente remarquablement douce de sa courbe d'occupation des sites de liaison des récepteurs D₂ en fonction de la dose.

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

Pharmacologie cardiovasculaire

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

10.3 Pharmacocinétique

Pharmacocinétique préclinique

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

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

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

Il a été démontré que la palipéridone 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.

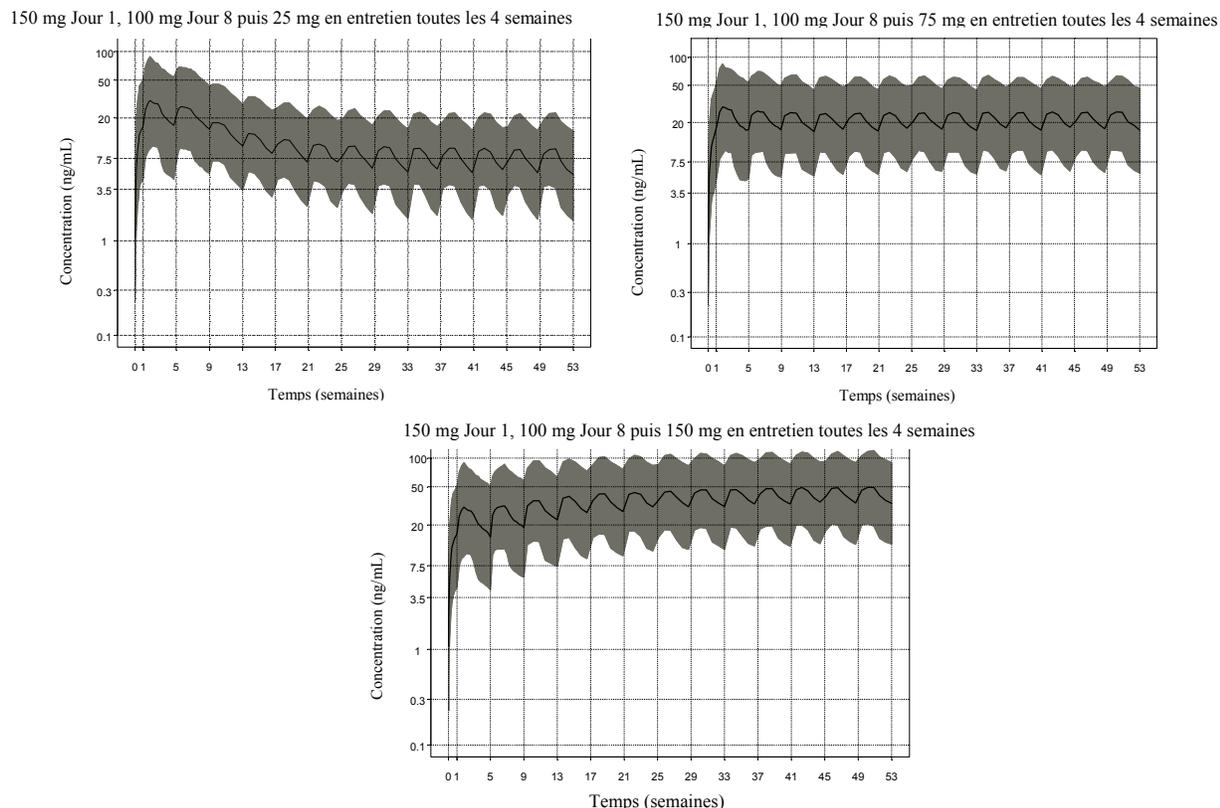
Absorption et distribution

En raison de son hydrosolubilité extrêmement faible, le palmitate de palipéridone se dissout lentement après son injection intramusculaire avant d'être hydrolysé en palipéridone et absorbé dans la grande circulation. Après l'administration d'une seule dose par voie intramusculaire, les concentrations plasmatiques de palipéridone augmentent graduellement pour atteindre son t_{max} après une durée médiane de 13 jours. La libération du médicament débute au plus tôt le jour 1 et peut durer jusqu'à 126 jours.

Après l'injection intramusculaire d'une dose unique de 25 à 150 mg dans le muscle deltoïde, la C_{max} observée a été de 28 % plus élevée en moyenne qu'après l'injection dans le muscle fessier. Les deux injections intramusculaires initiales dans le muscle deltoïde, de 150 mg le jour 1 et de 100 mg le jour 8, ont favorisé l'obtention rapide des concentrations thérapeutiques.

Le profil de libération et le schéma posologique d'INVEGA SUSTENNA® (palmitate de palipéridone) se traduisent par l'obtention rapide de concentrations thérapeutiques durables similaires aux concentrations à l'état d'équilibre obtenues par une posologie mensuelle de 75 mg. À des doses mensuelles plus faibles ou plus fortes d'INVEGA SUSTENNA®, les concentrations plasmatiques respectives diminuent ou augmentent graduellement jusqu'à l'obtention de l'état d'équilibre pour ces doses plus faibles ou plus fortes; voir la [Figure 1.1](#).

Figure 1.1 : Simulations pharmacocinétiques de populations pour des concentrations plasmatiques de palipéridone dans une gamme de doses d'entretien. La ligne continue et les aires ombrées représentent la médiane et l'intervalle de prédiction à 90 % d'après la simulation pharmacocinétique de population.



L'ASC de la palipéridone après l'administration d'INVEGA SUSTENNA[®] s'est révélée proportionnelle à la dose dans un intervalle posologique de 25 à 150 mg, tandis que la C_{max} a augmenté moins que proportionnellement à la dose avec les doses supérieures à 50 mg. Le rapport pic/creux moyen à l'état d'équilibre associé à une dose d'INVEGA SUSTENNA[®] de 100 mg a été de 1,8 après l'administration dans le muscle fessier et de 2,2 après l'administration dans le muscle deltoïde. La demi-vie apparente médiane de la palipéridone après l'administration d'INVEGA SUSTENNA[®] dans un intervalle de doses allant de 25 à 150 mg a augmenté de 25 à 49 jours.

Après l'administration de palmitate de palipéridone, les énantiomères (+) et (-) de la palipéridone s'interconvertissent et le rapport ASC (+)/ASC (-) est d'environ 1,6 à 1,8.

D'après une analyse de population, le volume apparent de distribution de la palipéridone est de 391 litres. Le pourcentage de liaison de palipéridone racémique aux protéines plasmatiques est de 74 %.

Métabolisme et élimination

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, dont la biodisponibilité est 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 avait été excrétée sous forme inchangée dans les urines, ce qui indique que la palipéridone n'est pas fortement métabolisée dans le foie. Environ 80 % de l'agent radioactif administré a été récupéré dans les urines et 11 % dans les selles.

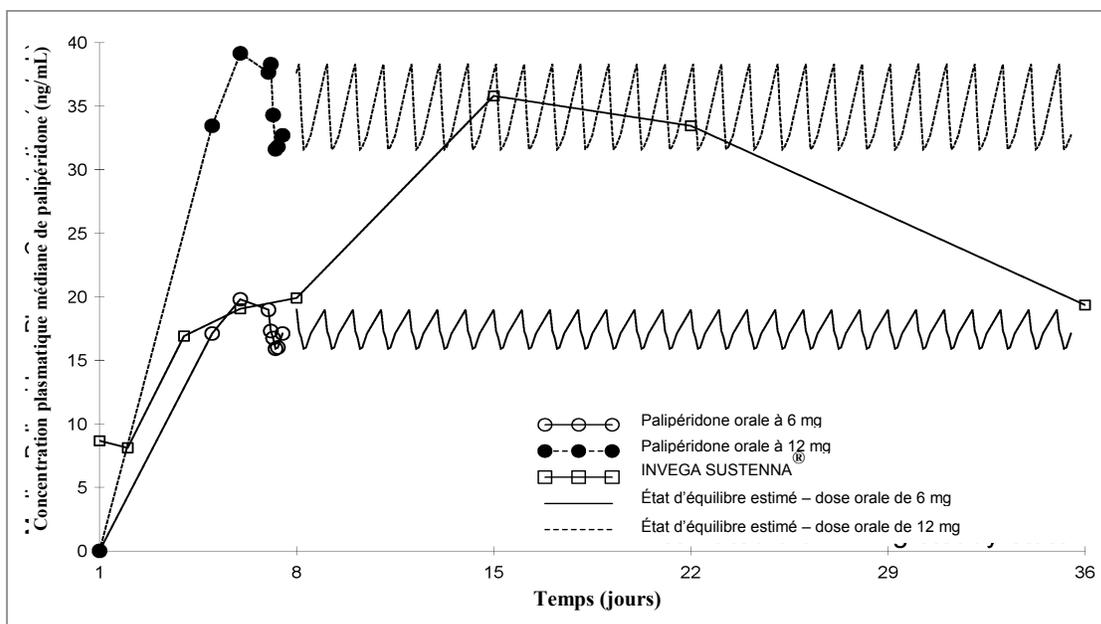
Quatre voies métaboliques ont été identifiées *in vivo* : la désalkylation, l'hydroxylation, la déshydrogénation et la dégradation du benzisoxazole, dont aucune ne représentait plus de 6,5 % de la dose. Les études *in vitro* semblaient indiquer que les isoenzymes CYP2D6 et CYP3A4 pourraient jouer un rôle dans le métabolisme de la palipéridone; par contre, les résultats *in vivo* n'indiquent pas que ce rôle serait significatif. Des analyses pharmacocinétiques de populations n'ont révélé aucune différence décelable entre métaboliseurs lents et rapides des substrats du CYP2D6 quant à la clairance apparente de la palipéridone après son administration par voie orale. Des études *in vitro* réalisées sur des microsomes hépatiques humains ont montré que la palipéridone n'inhibait pas sensiblement les médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450, dont les isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 et CYP3A5.

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

Palmitate de palipéridone en injection à longue durée d'action par rapport à la palipéridone orale à libération prolongée

INVEGA SUSTENNA[®] est conçu pour libérer la palipéridone pendant un mois tandis que la palipéridone orale à libération prolongée se prend chaque jour. La [Figure 1.2](#) présente les profils pharmacocinétiques médians de la palipéridone pendant cinq semaines après l'administration d'INVEGA SUSTENNA[®] selon le schéma d'instauration recommandé, comparativement à l'administration orale d'un comprimé à libération prolongée (6 ou 12 mg). Le schéma d'instauration d'INVEGA SUSTENNA[®] (150 et 100 mg dans le muscle deltoïde les jours 1 et 8) a été conçu pour atteindre rapidement les concentrations de palipéridone à l'état d'équilibre lorsque le traitement est instauré sans supplémentation orale.

Figure 1.2 : Profils de la concentration plasmatique médiane en fonction du temps d'après les profils pharmacocinétiques médians de la palipéridone pendant 5 semaines après l'administration d'INVEGA SUSTENNA® selon le schéma d'instauration recommandé (administration de doses de palmitate de palipéridone équivalentes à 150 et 100 mg de palipéridone dans le muscle deltoïde aux jours 1 et 8), comparativement à l'administration orale quotidienne d'un comprimé à libération prolongée (6 ou 12 mg).



D'une manière générale, les concentrations plasmatiques globales d'INVEGA SUSTENNA® lors de l'instauration se situaient dans la plage d'exposition observée avec la palipéridone orale à libération prolongée à 6 ou 12 mg. L'utilisation du schéma d'instauration d'INVEGA SUSTENNA® a permis aux patients de demeurer dans la fenêtre d'exposition de la palipéridone orale à libération prolongée à 6 ou 12 mg, même les jours où la concentration atteignait un creux précédant l'administration de la dose (jour 8 et jour 36). La variabilité entre sujets de la pharmacocinétique de la palipéridone libérée après l'administration d'INVEGA SUSTENNA® a été plus faible que celle observée avec les comprimés oraux de palipéridone à libération prolongée. Compte tenu de la différence entre les profils pharmacocinétiques médians des deux médicaments, il faut faire preuve de prudence lorsque l'on fait une comparaison directe de leurs propriétés pharmacocinétiques.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : Aucune donnée n'est disponible.

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

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

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

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

Insuffisance rénale : INVEGA SUSTENNA® n'a pas été étudié de manière systématique chez les patients atteints d'insuffisance rénale. D'après un nombre limité d'observations sur INVEGA SUSTENNA® chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère et d'après des simulations pharmacocinétiques, la dose d'INVEGA SUSTENNA® doit être réduite chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère. INVEGA SUSTENNA® n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée à grave (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Le devenir d'une dose unique de 3 mg de palipéridone orale à libération prolongée a été étudié chez des sujets présentant divers degrés de fonction rénale. Le taux d'élimination de la palipéridone a diminué parallèlement à la baisse de la clairance estimée de la créatinine. La clairance totale de la palipéridone s'est trouvée réduite chez les sujets dont la fonction rénale était compromise : de 32 % en moyenne en présence d'une insuffisance rénale légère (Clcr = 50 à < 80 mL/min), de 64 % en présence d'une insuffisance rénale modérée (Clcr = 30 à < 50 mL/min) et de 71 % en présence d'une insuffisance rénale grave (Clcr = 10 à < 30 mL/min), ce qui correspond à une augmentation moyenne de l'exposition (ASC_{inf}) par des facteurs respectifs de 1,5, de 2,6 et de 4,8, comparativement aux sujets sains. La demi-vie d'élimination terminale moyenne de la palipéridone a été respectivement de 24, 40 et 51 heures en présence d'une insuffisance rénale légère, modérée ou grave, comparativement à 23 heures chez les sujets dont la fonction rénale était normale (Clcr \geq 80 mL/min). La palipéridone n'a pas été étudiée chez des sujets présentant une clairance de la créatinine < 10 mL/min.

Tabagisme : Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé selon que le sujet soit fumeur ou non. D'après des études *in vitro* utilisant des enzymes hépatiques humains, la palipéridone n'est pas un substrat du CYP1A2. Par conséquent, le tabagisme ne devrait avoir aucun effet sur la pharmacocinétique de la palipéridone. Dans le cadre d'une analyse de populations menée sur des comprimés de palipéridone orale à libération prolongée, les évaluations pharmacocinétiques cadrent avec les résultats *in vitro* puisqu'elles n'ont mis en évidence aucune différence statistiquement significative entre les fumeurs et les non-fumeurs.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

Garder INVEGA SUSTENNA® hors de la portée et de la vue des enfants.

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

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

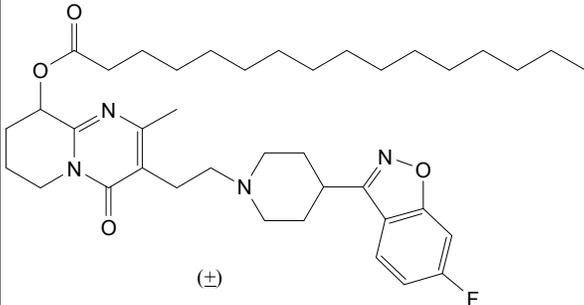
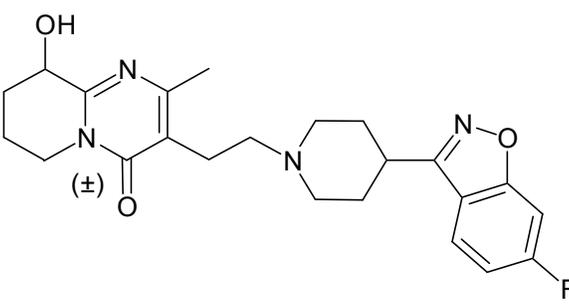
Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

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

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

14 ESSAIS CLINIQUES

Schizophrénie

L'efficacité d'INVEGA SUSTENNA® (palmitate de palipéridone) dans le traitement de la schizophrénie a été établie dans trois études à doses fixes randomisées et contrôlées par placebo à double insu d'une durée de 13 semaines menées auprès d'adultes ayant présenté une rechute aiguë et qui répondaient aux critères DSM-IV pour la schizophrénie. Les doses fixes d'INVEGA SUSTENNA® utilisées dans ces études ont été administrées aux jours 1, 8, 36 et 64, c'est-à-dire à une semaine d'intervalle pour les deux premières doses et à quatre semaines d'intervalle pour les doses d'entretien.

L'efficacité a été évaluée à l'aide de l'échelle PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) et l'échelle CGI-S (*Clinical Global Impression-Severity*).

Dans une étude de 13 semaines (n = 636) ayant comparé à un placebo trois doses fixes d'INVEGA SUSTENNA® (injection initiale de 150 mg dans le muscle deltoïde, suivie de trois doses de 25 mg q 4 semaines, de 100 mg q 4 semaines ou de 150 mg q 4 semaines injectées dans le muscle deltoïde ou le fessier), les trois doses d'INVEGA SUSTENNA® se sont révélées supérieures au placebo pour l'amélioration du score total à l'échelle PANSS. D'après l'analyse en ITT (dernière observation reportée) du principal critère d'évaluation visant l'efficacité, soit le score total à l'échelle PANSS, l'amélioration obtenue dans les trois groupes traités par INVEGA SUSTENNA® a atteint la significativité statistique (25 mg : p = 0,034; 100 mg : p < 0,001 ; 150 mg : p < 0,001). Les doses de 100 et 150 mg se sont révélées supérieures au placebo à l'échelle CGI-S (p = 0,005 et p < 0,001, respectivement), mais non la dose de 25 mg.

Dans une autre étude de 13 semaines (n = 349) ayant comparé trois doses fixes d'INVEGA SUSTENNA® (50 mg q 4 semaines, 100 mg q 4 semaines et 150 mg q 4 semaines) à un placebo, seule la dose de 100 mg q 4 semaines d'INVEGA SUSTENNA® s'est révélée supérieure au placebo pour l'amélioration du score total à l'échelle PANSS (p = 0,019). Le groupe ayant reçu la dose de 50 mg était numériquement supérieur à celui ayant reçu le placebo, mais la différence n'a pas été statistiquement significative. La dose de 100 mg s'est révélée supérieure au placebo à l'échelle CGI-S (p = 0,010). Bien qu'une dose de 150 mg ait été utilisée dans un groupe posologique de cette étude, le nombre de sujets ayant reçu cette dose était insuffisant pour tirer des conclusions définitives sur son efficacité en raison d'une erreur d'attribution du médicament dans ce groupe exclusivement.

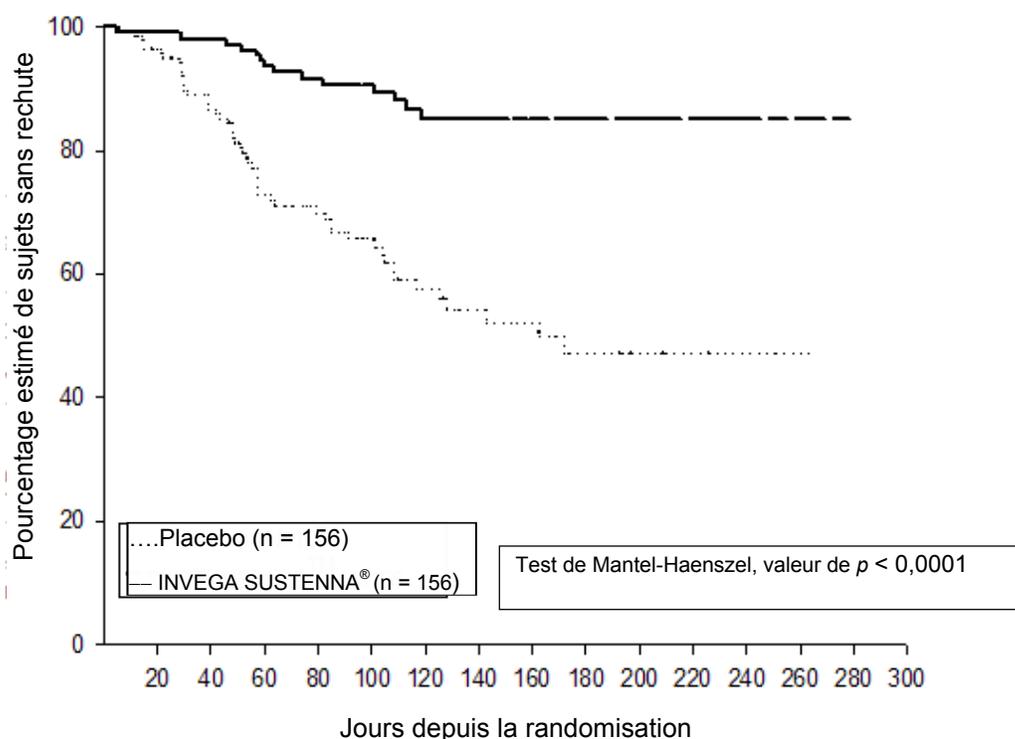
Dans une troisième étude de 13 semaines (n = 513) ayant comparé trois doses fixes d'INVEGA SUSTENNA® (25 mg q 4 semaines, 50 mg q 4 semaines et 100 mg q 4 semaines) à un placebo, toutes les trois doses d'INVEGA SUSTENNA® se sont révélées supérieures au placebo pour l'amélioration du score total à l'échelle PANSS (25 mg : p = 0,015; 50 mg : p = 0,017; 100 mg : p < 0,001). Toutes les doses se sont révélées supérieures au placebo à l'échelle CGI-S (25 mg : p = 0,003; 50 mg : p = 0,006; 100 mg : p = 0,002).

Dans une analyse regroupée des deux dernières études de 13 semaines, tous les groupes traités par le palmitate de palipéridone (25 mg, 50 mg et 100 mg) ont révélé une supériorité statistiquement significative par rapport au groupe placebo pour ce qui est de la variation moyenne du score total à l'échelle PANSS entre le début et la fin de l'étude (p ≤ 0,009). La différence moyenne par rapport au placebo selon la méthode des moindres carrés allait de -4,9 à -8,2 dans les groupes traités par le palmitate de palipéridone, la plus grande différence ayant été observée dans le groupe posologique le plus élevé (100 mg).

L'efficacité d'INVEGA SUSTENNA® à maintenir la maîtrise des symptômes et à retarder la rechute psychotique a été établie dans une étude à plus long terme contrôlée par placebo à double insu avec des doses variables à laquelle ont pris part 849 adultes non âgés qui répondaient aux critères DSM-IV de schizophrénie. Cette étude comprenait une phase ouverte de traitement aigu

et de stabilisation de 33 semaines, une phase randomisée et contrôlée par placebo pour observer les taux de rechute et une phase de prolongation ouverte de 52 semaines. Dans cette étude, INVEGA SUSTENNA® a été administré une fois par mois à raison de 25, 50, 75 et 100 mg. La dose de 75 mg était permise seulement au cours de la phase de prolongation ouverte de 52 semaines. Les sujets ont d'abord reçu des doses variables (de 25 à 100 mg) d'INVEGA SUSTENNA® pendant une période de transition de neuf semaines. Pour pouvoir participer à la phase d'entretien de 24 semaines, les sujets devaient avoir obtenu un score ≤ 75 à l'échelle PANSS. Les ajustements posologiques étaient autorisés seulement au cours des 12 premières semaines de la phase d'entretien. Pendant la phase à double insu d'une durée variable, les patients ont été randomisés pour recevoir la même dose d'INVEGA SUSTENNA® (durée médiane de 171 jours [fourchette de 1 à 407 jours]) qu'ils avaient prise toutes les quatre semaines pendant la phase de stabilisation ou un placebo (durée médiane de 105 jours [fourchette de 8 à 441 jours]). Au total, 410 patients stabilisés ont été randomisés pour recevoir INVEGA SUSTENNA® ou un placebo jusqu'à la survenue d'une « rechute » des symptômes de schizophrénie. La « rechute » avait été préalablement définie comme la première occurrence d'au moins une des situations suivantes : hospitalisation en psychiatrie, augmentation de ≥ 25 % du score total à l'échelle PANSS (si le score au départ était > 40) ou augmentation de 10 points (si le score au départ était ≤ 40) lors de deux évaluations consécutives, blessures délibérément auto-infligées, comportement violent, idées suicidaires ou d'homicides ou un score ≥ 5 (si le score maximal au départ était ≤ 3) ou ≥ 6 (si le score maximal au départ était 4) à deux évaluations consécutives des items individuels P1 (idées délirantes), P2 (désorganisation conceptuelle), P3 (comportement hallucinatoire), P6 (méfiance/persécution), P7 (hostilité) ou G8 (manque de coopération) de l'échelle PANSS. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le délai avant la « rechute ». Une analyse intérimaire planifiée (après 68 événements de rechute) a mis en évidence un délai avant la « rechute » significativement plus long chez les patients traités par INVEGA SUSTENNA® comparativement au placebo (Figure. 2.1). L'étude a été arrêtée précocement parce que le maintien de l'efficacité avait été démontré.

Figure. 2.1 : Courbe de Kaplan-Meier du délai avant une rechute (analyse intérimaire) : analyses en intention de traiter



Les résultats de l'analyse basée sur les données finales, c.-à-d. l'ensemble des données recueillies jusqu'à l'arrêt de l'étude, concordaient avec les résultats de l'analyse du principal critère d'évaluation, l'efficacité, basée sur les données intérimaires.

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

Trouble schizo-affectif

L'efficacité d'INVEGA SUSTENNA® à maintenir la maîtrise des symptômes chez des patients atteints d'un trouble schizo-affectif a été établie dans une étude à long terme contrôlée par placebo et à double insu menée auprès d'une population d'adultes (sans personnes âgées) qui répondaient aux critères du trouble schizo-affectif du DSM-IV, comme l'a confirmé l'entretien clinique structuré pour les troubles du DSM-IV. Les sujets inclus dans l'étude présentaient 1) une exacerbation aiguë des symptômes psychotiques; 2) un score ≥ 4 à ≥ 3 items de l'échelle PANSS (idées délirantes, désorganisation conceptuelle, comportement hallucinatoire, excitation, méfiance/persécution, hostilité, manque de coopération, tension et mauvais contrôle pulsionnel); et 3) des symptômes thymiques prédominants dénotés par un score ≥ 16 à l'échelle YMRS (*Young Mania Rating Scale*) et/ou à l'échelle HAM-D-21 (*Hamilton Rating Scale for Depression* à 21 items). La population comprenait des sujets atteints de troubles schizo-affectifs de type bipolaire ou de type dépressif.

L'étude comportait une phase préliminaire ouverte de 13 semaines avec doses variables, une phase de stabilisation ouverte de 12 semaines avec doses fixes et une phase contrôlée par placebo, à double insu, à répartition aléatoire et avec doses fixes d'une durée allant jusqu'à 15 mois, pour observer la survenue éventuelle de rechutes. Tout au long de l'étude, INVEGA SUSTENNA® – à des doses de 50, de 75, de 100 ou de 150 mg – a été administré toutes les 4 semaines en monothérapie ou comme adjuvant aux doses stables d'antidépresseurs ou de thymorégulateurs que les patients prenaient déjà. Au cours de la phase préliminaire ouverte de 13 semaines, les sujets recevaient des doses variables d'INVEGA SUSTENNA® (de 50 à 150 mg). Les sujets qui répondaient aux critères de stabilisation (score total à l'échelle PANSS ≤ 70 , score à l'échelle YMRS ≤ 12 et score à l'échelle HAM-D-21 ≤ 12) au terme de la phase préliminaire pouvaient passer à la phase de stabilisation ouverte de 12 semaines avec une dose fixe d'INVEGA SUSTENNA® (celle qui avait permis la stabilisation au cours de la phase préliminaire). Si les critères de stabilisation étaient respectés pendant 12 semaines consécutives par la suite, les sujets faisaient l'objet d'une répartition aléatoire (1:1) dans la phase à double insu d'une durée allant jusqu'à 15 mois, pour recevoir la même dose d'INVEGA SUSTENNA® ou recevoir un placebo.

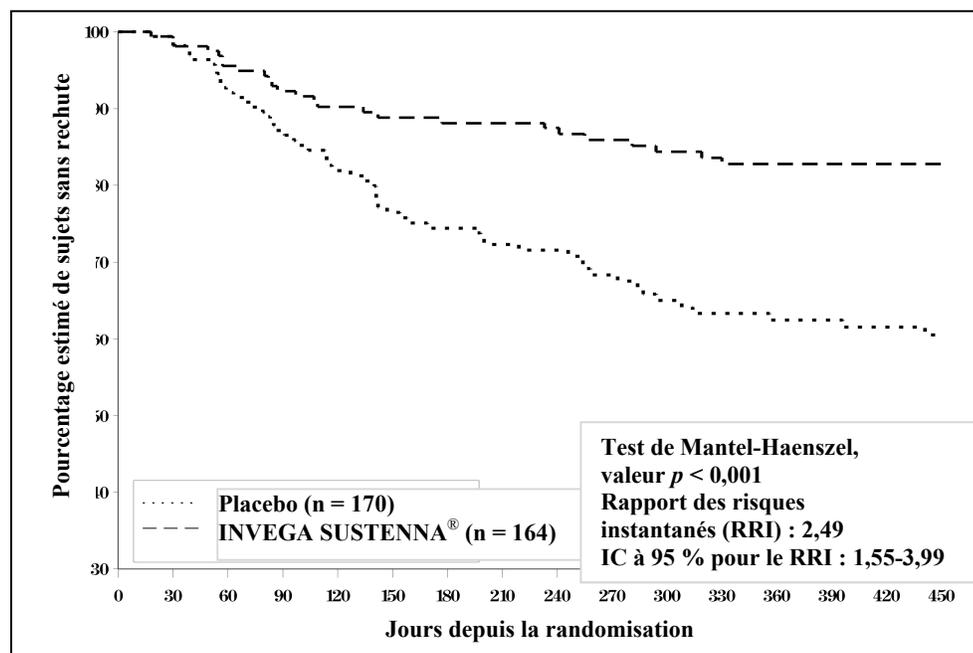
Le critère principal d'évaluation de l'efficacité pendant la phase à double insu était le temps écoulé avant la réapparition des symptômes du trouble schizo-affectif (rechute). La rechute avait été préalablement définie comme la première occurrence d'au moins une des situations suivantes : 1) hospitalisation en psychiatrie; 2) mise en place d'une intervention pour éviter l'hospitalisation; 3) blessures délibérément auto-infligées cliniquement significatives, idées suicidaires ou d'homicide ou comportement violent; 4) score ≥ 6 (s'il était ≤ 4 au moment de la répartition aléatoire) à l'un des items suivants de l'échelle PANSS : idées délirantes, désorganisation conceptuelle, comportement hallucinatoire, excitation, méfiance/persécution, hostilité, manque de coopération et mauvais contrôle pulsionnel; 5) à deux évaluations consécutives dans un intervalle de 7 jours : augmentation ≥ 25 % (si le score était > 45 au moment de la répartition aléatoire) ou augmentation ≥ 10 points (si le score était ≤ 45 au moment de la répartition aléatoire) du score total à l'échelle PANSS; un score ≥ 5 (si le score était ≤ 3 au moment de la répartition aléatoire) à l'un des items suivants de l'échelle PANSS : idées délirantes, désorganisation conceptuelle, comportement hallucinatoire, excitation, méfiance/persécution, hostilité, manque de coopération ou mauvais contrôle pulsionnel; augmentation ≥ 2 points (si le score variait entre 1 [absence de

l'affection] à 3 [légère affection] au moment de la répartition aléatoire) ou augmentation ≥ 1 point (si le score était ≥ 4 [affection modérée ou plus intense] au moment de la répartition aléatoire) du score global à l'échelle CGI-S-SCA.

Au total, 667 sujets ont été recrutés pour l'étude. Après les 13 premières semaines de traitement par des doses variables d'INVEGA SUSTENNA[®] en mode ouvert, 432 sujets répondaient aux critères de stabilisation. En tout, 334 d'entre eux, qui ont continué de répondre aux critères de stabilisation pendant 12 semaines additionnelles consécutives sous traitement ouvert par une dose fixe d'INVEGA SUSTENNA[®], ont fait l'objet d'une répartition aléatoire dans la phase d'entretien à double insu visant à évaluer les rechutes. Chez les 164 sujets qui ont reçu INVEGA SUSTENNA[®], les doses étaient distribuées comme suit : 50 mg (4,9 %), 75 mg (9,8 %), 100 mg (47,0 %) et 150 mg (38,4 %). Le médicament à l'étude a été administré en monothérapie chez 45 % des sujets et comme adjuvant à des thymorégulateurs ou à des antidépresseurs chez 55 % des sujets, durant la phase à double insu. Les thymorégulateurs utilisés le plus souvent étaient le lithium et le valproate; les antidépresseurs utilisés le plus souvent étaient les ISRS et les IRSN.

Le temps écoulé avant la rechute a été significativement plus long sur le plan statistique ($p < 0,001$) dans le groupe INVEGA SUSTENNA[®] que dans le groupe placebo (Figure. 2.2). Le pourcentage de sujets qui répondaient aux critères de rechute était significativement plus faible sur le plan statistique dans le groupe INVEGA SUSTENNA[®] (15,2 %) que dans le groupe placebo (33,5 %). Le risque (rapport des risques instantanés) de réapparition des symptômes schizo-affectifs dans le groupe placebo était 2,49 fois plus élevé que dans le groupe INVEGA SUSTENNA[®]. Des cas de rechute causée par des symptômes de psychose, de manie, de dépression ou mixtes ont été signalés dans les deux groupes de traitement, mais ils étaient tous plus fréquents dans le groupe placebo que dans le groupe INVEGA SUSTENNA[®].

Figure. 2.2 : Courbe de Kaplan-Meier de l'estimation du délai avant une rechute (série d'analyses en intention de traiter, double insu)



15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Le palmitate de palipéridone et la palipéridone ont 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 comparative prévoyant l'administration de doses répétées à des souris, des rats et des chiens. Le profil de toxicité systémique du palmitate de palipéridone et de la palipéridone comprenait principalement des résultats liés à une amplification des effets pharmacodynamiques d'actions médiées par le SNC et par la prolactine.

Dans les études de toxicité à doses répétées de palmitate de palipéridone, les doses sans effet indésirable observable (NOAEL) n'ont pu être établies en raison de problèmes de tolérabilité au point d'injection observés à toutes les doses dans les études menées chez les animaux. Cette tolérabilité médiocre au point d'injection n'est pas observée chez l'être humain.

Dans les études de toxicité à doses répétées de palipéridone, les doses sans effet observable (NOEL) 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 (NOAEL) 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.

Les études de génotoxicité ont donné des résultats négatifs.

Dans l'étude de fertilité femelle menée sur la palipéridone, 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 dose sans effet observable 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 post-implantation à la dose la plus forte (5 mg/kg/jour). La NOAEL embryo-fœtale dans cette étude s'est traduite par une exposition systémique 22 à 34 fois supérieure à celle chez l'être humain à la dose maximale recommandée. Ces résultats sont considérés comme peu pertinents au regard du risque humain.

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

Le potentiel carcinogène de la palipéridone administrée par voie intramusculaire a été évalué chez le rat. Une augmentation des adénocarcinomes mammaires a été observée chez des rates à des doses de 10, 30 et 60 mg/kg/mois, ce qui correspond respectivement à 0,5, 2 et 4 fois la dose maximale recommandée d'INVEGA SUSTENNA® (palmitate de palipéridone) chez l'être humain, soit 150 mg, calculée en mg/m². Aucune dose sans effet n'a été établie. Des rats mâles ont présenté une augmentation des adénomes mammaires, des fibroadénomes et des carcinomes

aux doses de 30 et 60 mg/kg/mois. Ces résultats sont considérés comme peu pertinents au regard du risque humain.

Lors d'une étude de toxicité, d'une durée de 7 semaines, menée sur de jeunes rats qui ont reçu de la palipéridone par voie orale (0,16; 0,63 ou 2,5 mg/kg/jour), ce qui correspond à 0,12, à 0,5 et à 1,8 fois l'exposition orale maximale chez l'adolescent humain (12 mg/jour, calculée en mg/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 2,5mg/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 ont reçu 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 sanguins 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 de poids 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.

17 MONOGRAPHIES À L'APPUI

Sans objet.

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

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrINVEGA SUSTENNA®
palmitate de palipéridone en suspension injectable à libération prolongée**

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

Mises en garde et précautions importantes

Risque accru de décès chez les personnes âgées atteintes de démence

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

Pourquoi utilise-t-on INVEGA SUSTENNA®?

INVEGA SUSTENNA® est injecté par un professionnel de la santé et utilisé pour traiter les symptômes de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés chez les adultes.

Les personnes atteintes de schizophrénie ou de troubles psychotiques apparentés ne présentent pas toutes les mêmes symptômes.

Parmi les symptômes les plus courants de la schizophrénie et du trouble schizo-affectif, on compte :

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

Les troubles psychotiques apparentés peuvent aussi inclure les symptômes suivants :

- la manie (activité ou excitation excessive)
- la dépression (se sentir triste, désespéré, impuissant, fatigué, dormir beaucoup ou pas suffisamment)

Comment INVEGA SUSTENNA® agit-il?

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

Quels sont les ingrédients d'INVEGA SUSTENNA®?

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

Ingrédients non médicinaux : acide citrique monohydraté, hydrogénophosphate disodique anhydre, polyéthylène glycol 4000, polysorbate 20, sodium dihydrogénophosphate monohydraté, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

Sous quelle forme se présente INVEGA SUSTENNA®?

Suspension injectable à libération prolongée en seringues préremplies : 50 mg / 0,5 mL, 75 mg / 0,75 mL, 100 mg / 1 mL et 150 mg / 1,5 mL.

INVEGA SUSTENNA® ne doit pas être utilisé si :

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

Les signes de réaction allergique sont :

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

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

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

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

- avez un diabète ou êtes à risque de développer un diabète ou une hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) ou avez des antécédents familiaux de diabète
- êtes enceinte, pensez être enceinte ou avez l'intention de devenir enceinte
- allaitez ou avez l'intention d'allaiter. INVEGA SUSTENNA® peut passer dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter lorsque vous recevez ce médicament.
- avez ou avez eu une érection prolongée et/ou douloureuse
- avez des antécédents de :
 - problèmes cardiaques
 - problèmes liés aux battements de votre cœur
- êtes traité pour une tension artérielle élevée
- prenez des médicaments qui affectent la façon dont votre cœur bat
- êtes sujet à l'hypotension (tension artérielle basse), avez ou avez eu un traitement pour une maladie cardiaque qui vous rend plus à risque d'avoir une tension artérielle basse ou si vous êtes sujet à devenir étourdi ou faible lorsque vous vous levez après avoir été assis ou allongé
- avez ou avez eu des pertes de connaissance ou des crises convulsives
- avez ou avez eu un faible nombre de globules blancs dans le sang; si vous avez de la fièvre ou une infection durant un traitement par INVEGA SUSTENNA®, vous devez en informer votre médecin immédiatement
- avez un taux élevé de cholestérol ou de corps gras (triglycérides) dans votre sang

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

Autres mises en garde

Patients âgés atteints de démence : Les médicaments qui contiennent de la rispéridone sont similaires aux médicaments qui contiennent de la palipéridone (comme INVEGA SUSTENNA®). Les études ont montré que la prise de rispéridone et de furosémide (un diurétique) en même temps chez les patients âgés atteints de démence est associée à un taux plus élevé de décès.

- Si vous prenez du furosémide, dites-le à votre médecin. Ce médicament peut être utilisé pour traiter :
 - une enflure de certaines parties du corps due à une accumulation excessive de liquide;
 - certains problèmes cardiaques;
 - une tension artérielle élevée.

Chez des patients âgés atteints de démence, d'autres médicaments qui appartiennent au même groupe de médicaments qu'INVEGA SUSTENNA® ont également été liés à des effets secondaires comprenant :

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

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

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

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

Si vous avez reçu un traitement par INVEGA SUSTENNA® pendant votre grossesse ou 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 si votre nouveau-né présente l'un de ces symptômes.

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

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

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

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

Tests sanguins : Votre médecin devra vous faire passer des tests sanguins avant que vous ne commenciez à recevoir INVEGA SUSTENNA®. 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 INVEGA SUSTENNA®.

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

- **Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)**
 - fièvre
 - éruption cutanée sévère
 - enflure des ganglions lymphatiques
 - sensation d'être grippé
 - jaunissement de la peau ou des yeux
 - essoufflement
 - toux sèche
 - douleur ou gêne thoracique

- sensation de soif
- mictions (fait d'uriner) moins fréquentes et moins abondantes
- **Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)**
 - changement mental, comme agitation, hallucinations, confusion ou autres changements de l'état mental
 - troubles de la coordination, spasmes incontrôlés des muscles, ou secousses musculaires (intensification des réflexes)
 - agitation
 - cœur qui s'emballe ou battements cardiaques rapides, tension artérielle basse ou haute
 - transpiration ou fièvre
 - nausées, vomissements ou diarrhée
 - rigidité des muscles

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

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

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

- Chez les hommes :
 - une augmentation du volume des seins
 - de la difficulté à obtenir ou à maintenir une érection, voire un autre dysfonctionnement sexuel
- Chez les femmes :
 - une gêne ressentie dans les seins
 - un écoulement mammaire de lait (même chez les femmes n'étant pas enceintes)
 - une absence momentanée de règles ou d'autres troubles menstruels

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

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

Les produits suivants pourraient interagir avec INVEGA SUSTENNA® :

- **NE BUVEZ PAS** d'alcool et ne prenez que les médicaments prescrits par votre médecin. Étant donné qu'INVEGA SUSTENNA® agit principalement sur le cerveau, il est possible qu'il interfère avec d'autres substances qui agissent aussi sur le cerveau.
- La rispéridone ou la palipéridone orale. La prise de l'un de ces médicaments avec INVEGA SUSTENNA® peut augmenter la quantité de palipéridone dans votre corps.
- INVEGA SUSTENNA® peut vous donner envie de dormir ou vous rendre somnolent. Vous devez être prudent lorsque vous recevez ce médicament avec d'autres médicaments qui peuvent aussi donner envie de dormir ou rendre somnolent.
- Les agonistes de la dopamine, tels que la lévodopa (un médicament utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson), peuvent diminuer l'effet d'INVEGA SUSTENNA®. De plus, INVEGA SUSTENNA® peut modifier les effets des médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson.

- Il a été démontré que la carbamazépine (utilisée pour traiter les crises convulsives) entraîne une baisse du taux d'INVEGA SUSTENNA® dans le sang.
- Étant donné qu'INVEGA SUSTENNA® peut faire baisser la tension artérielle, il vous faut être prudent lorsque vous recevez ce médicament avec d'autres médicaments qui font baisser la tension artérielle.
- La prudence est de mise lorsqu'INVEGA SUSTENNA® est utilisé avec des médicaments qui augmentent l'activité du système nerveux central (psychostimulants comme le méthylphénidate).

Comment recevoir INVEGA SUSTENNA®?

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

- par votre professionnel de la santé
- en injection dans le muscle (intramusculaire) situé dans la partie supérieure du bras ou dans le côté supérieur et externe de la fesse

Si vous n'avez jamais été traité par INVEGA SUSTENNA®, de la palipéridone ou de la rispéridone,

- votre médecin devra s'assurer que vous tolérez ce médicament. Vous recevrez une pilule de palipéridone ou de rispéridone à prendre par la bouche tous les jours pendant quelques jours avant de commencer le traitement par INVEGA SUSTENNA®.
- après votre première dose d'INVEGA SUSTENNA®, vous devrez recevoir une deuxième dose une semaine plus tard. Ensuite, vous ne recevrez plus qu'une dose par mois.

Si vous étiez auparavant traité par un antipsychotique injectable à longue durée d'action et que vous passez à INVEGA SUSTENNA® :

- vous n'aurez besoin de recevoir qu'une seule dose par mois.

Il est important de bien respecter le calendrier des doses. Si vous ne pouvez pas vous présenter à un rendez-vous, appelez immédiatement votre médecin pour fixer un autre rendez-vous le plus vite possible.

Dose habituelle chez les adultes

Le médecin a déterminé la dose qui vous convient le mieux. La dose peut être augmentée ou réduite en fonction :

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

Dose initiale : (administrée dans le haut du bras)

Au jour 1 : 150 mg / 1,5 mL

Au jour 8 : 100 mg / mL

Dose d'entretien : (administrée dans le haut du bras ou de la fesse)

Une fois par mois : 50 mg / 0,5 mL – 150 mg / 1,5 mL

Surdose

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

En cas de surdosage, l'un ou quelques-uns des signes suivants peuvent apparaître :

- envie de dormir ou somnolence
- rythme cardiaque rapide

- tension artérielle basse
- rythme cardiaque irrégulier ou autres symptômes de rythme cardiaque irrégulier, comme une sensation de tête légère ou un évanouissement
- mouvements inhabituels du visage, du corps, des bras ou des jambes (comme tremblements excessifs ou raideur musculaire).

Dose non reçue

Il est important de ne pas manquer une dose prévue.

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

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à INVEGA SUSTENNA®?

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

Les effets secondaires sont :

- mal de tête,
- difficulté à s'endormir ou réveil pendant la nuit ou trop tôt le matin,
- accélération de la fréquence cardiaque,
- ralentissement de la fréquence cardiaque,
- maux d'estomac,
- constipation,
- diarrhée,
- nausées et vomissements,
- manque d'énergie,
- fatigue,
- douleur au site d'injection,
- gain de poids,
- agitation,
- étourdissements,
- mouvements incontrôlables du visage ou du corps, rigidité musculaire,
- lenteur des mouvements et raideur ou spasmes musculaires,
- envie de dormir,
- éruption cutanée,
- tension artérielle élevée,
- infection urinaire,
- augmentation des triglycérides (corps gras) dans le sang,
- symptômes rappelant ceux de la grippe,
- fièvre (informez immédiatement votre médecin si une fièvre ou une infection apparaît durant votre traitement par ce médicament),
- perte de poids,
- dépression,
- anxiété,
- tremblements,
- faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie), diabète ou aggravation du diabète,
 - on a également signalé un taux élevé de sucre dans le sang; consultez votre médecin si vous éprouvez des symptômes tels qu'une soif excessive ou un besoin excessif d'uriner.
- irrégularité des battements du cœur,

- vision trouble,
- bouche sèche,
- augmentation de la salivation,
- baisse ou augmentation de l'appétit,
- crises convulsives,
- étourdissements en se levant,
- bave,
- démangeaisons,
- possible occlusion intestinale causée par un transit inadéquat (très rare),
- glaucome (augmentation de la pression intraoculaire) et problèmes du mouvement des yeux.

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
FRÉQUENT			
Éruption cutanée seule		✓	
Enflure ou démangeaisons au point d'injection, douleur au point d'injection		✓	
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 FRÉQUENT			
Réaction allergique sévère : fièvre, difficulté à avaler ou à respirer, essoufflement, chute de la tension artérielle; mal de cœur et vomissements; urticaire ou éruption cutanée; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Crises convulsives : perte de conscience accompagnée de tremblements incontrôlables			✓
Dyskinésie tardive : contractions musculaires ou mouvements inhabituels ou anormaux du visage ou de la langue ou d'autres parties du corps		✓	
Leucopénie/neutropénie (baisse du nombre de globules blancs dans le sang) : infection, fatigue, fièvre, douleurs, courbatures et symptômes ressemblant à ceux de la grippe			✓
RARE			
État de confusion, conscience réduite, forte fièvre ou raideur, douleur et enflure musculaires prononcées			✓
Changements marqués de la température corporelle (généralement dus à plusieurs facteurs réunis, notamment une chaleur ou un froid extrême)			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre

Accidents vasculaires cérébraux : faiblesse ou engourdissement soudain du visage, des bras ou des jambes, en particulier si c'est d'un seul côté, confusion soudaine, troubles de l'élocution ou de la compréhension; difficulté soudaine à marcher ou perte d'équilibre ou de la coordination; étourdissements soudains ou mal de tête intense et soudain sans cause apparente			✓
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur abdominale haute sévère, fièvre, pouls rapide, nausées, vomissements, sensibilité de l'abdomen au toucher			✓
Caillots de sang : enflure, douleur et rougeur au bras ou à une jambe pouvant être chaud au toucher. Vous pourriez présenter, de façon soudaine, des douleurs à la poitrine, de la difficulté à respirer ou des palpitations cardiaques.			✓
Ecchymoses se produisant facilement, saignements excessifs		✓	
Dysphagie : difficulté à avaler pouvant mener à ce que de la nourriture ou des liquides aillent dans les poumons		✓	
Réactions allergiques graves, même si vous avez précédemment toléré la rispéridone orale ou la palipéridone orale; les symptômes d'allergies comprennent : éruption cutanée, enflure de la gorge, démangeaisons ou difficulté pour respirer. Ces symptômes peuvent indiquer une réaction allergique grave.			✓
Rhabdomyolyse (dégradation d'un muscle endommagé) : sensibilité musculaire, faiblesse, urine brun-rouge (couleur du thé)			✓
TRÈS RARE Catatonie : être incapable de bouger ou de réagir tout en étant éveillé		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE Priapisme : érection du pénis prolongée (plus de 4 heures) et douloureuse			✓
Jaunisse : jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée			✓
Complications d'un diabète non contrôlé menaçant la vie, telles qu'essoufflement, confusion et perte de conscience			✓
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) (réaction grave de la peau pouvant toucher plus d'un organe) : fièvre, éruption cutanée sévère, enflure des ganglions lymphatiques, sensation d'avoir la grippe, jaunissement de la peau ou des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne thoracique, soif, mictions moins fréquentes, moins grand volume d'urine			✓
Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) : rigidité ou inflexibilité prononcée des muscles, avec forte fièvre, battements irréguliers ou rapides du cœur, transpiration, confusion ou altération de la conscience			✓

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

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

Conservation

Garder INVEGA SUSTENNA® :

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

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

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

Pour en savoir plus sur INVEGA SUSTENNA® :

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

Le présent feuillet a été rédigé par Janssen Inc.
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Marques de commerce utilisées sous licence.

Dernière révision : 24 janvier 2020