

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT NOTICE DE RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr MAR-PALIPÉRIDONE

Palipéridone

Comprimés à libération prolongée
3 mg, 6 mg et 9 mg

Administration orale

Antipsychotique

code ATC N05AX13

Marcan Pharmaceuticals Inc.
2 Gurdwara Road, Suite #112
Ottawa, ON K2E 1A2

Date de préparation
03 juin 2021

Numéro de contrôle de la présentation: 252908

CHANGEMENTS IMPORTANTS RÉCENTS DANS L'ÉTIQUETTAGE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau

05/2021

Table des matières

Table des matières	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1. INDICATIONS.....	4
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie	4
2. CONTRE-INDICATIONS.....	4
3. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS SÉRIEUSES ENCADRÉES.....	4
4 . POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	5
5. SURDOSAGE.....	6
6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	7
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières	15
7.1.1 Femmes enceintes.....	15
7.1.2 Allaitement.....	17
7.1.3 Pédiatrie.....	17
7.1.4 Gériatrie	17
7.1.5 Intolérance au lactose.....	18
8. EFFETS INDÉSIRABLES.....	19
8.1 Effets indésirables des essais cliniques	19
8.2 Résultats anormaux de laboratoire : Données hématologiques, chimiques cliniques et autres données quantitatives	26
8.3 Effets indésirables des essais cliniques (Pédiatrie).....	27
8.4 Effets indésirables post-commercialisation	28
9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	31
9.1 Interactions médicament-médicament	31
9.2 Interactions médicament-aliment	32
9.3 Interactions médicament-plante médicinale.....	32
9.4 Effets du médicament sur les essais de laboratoire	32
9.5 Effets du médicament sur le style de vie.....	32
10. MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	32
10.1 Mode d'action.....	32
10.2 Pharmacodynamie	32
10.3 Pharmacocinétique.....	33

11. CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	36
12. INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION.....	37
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	38
13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	38
14 ESSAIS CLINIQUES.....	39
15 MICROBIOLOGIE	42
16 NON CLINIQUE TOXICOLOGIE	42
17. SMONOGRAPHIES DES PRODUITS À L'APPUI	44
VEUILLEZ LIRE CETTE NOTICE DE RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENS POUR UNE UTILISATION SANS DANGER ET EFFICACE	45

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

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

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans): Sur la base des données soumises et examinées par Santé Canada, la sécurité et l'efficacité de la palipéridone chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication chez les patients pédiatriques et son utilisation n'est pas recommandée. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie.**

1.2 Gériatrie

Gériatrie (> 65 ans): Les patients âgés souffrant de démence traités avec des antipsychotiques atypiques présentent un risque accru de décès par rapport à lorsqu'ils sont traités au placebo. MAR-PALIPÉRIDONE n'est pas indiqué pour le traitement des patients âgés souffrant de démence. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS SÉRIEUSES ENCADRÉES** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie.**

2. CONTRE-INDICATIONS

MAR-PALIPÉRIDONE est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à la palipéridone, à la rispéridone ou à l'un des ingrédients de la formulation ou composants du récipient. Des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques et des cas d'œdème de Quincke, ont été observées chez des patients traités par rispéridone et par palipéridone ou à tout ingrédient de la formulation, y compris tout ingrédient non médicinal, ou composant du récipient. Pour une liste complète, voir **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.**

3. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS SÉRIEUSES ENCADRÉES

Mises en garde et précautions sérieuses

Mortalité accrue chez les patients âgés souffrant de démence

Les patients âgés souffrant de démence traités avec des antipsychotiques atypiques présentent un risque accru de décès par rapport à lorsqu'ils sont traités au placebo. Les analyses de treize essais contrôlés par placebo avec divers antipsychotiques atypiques (durée modale de 10 semaines) chez ces patients ont montré une augmentation moyenne de 1,6 fois du taux de mortalité chez les patients traités par le médicament. Bien que les causes de décès étaient variées, la plupart des décès semblaient être de nature cardiovasculaire (p.ex. insuffisance cardiaque, mort subite) ou infectieuse (p.ex., pneumonie) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie, Utilisation chez les patients âgés souffrant de démence**).

MAR-PALIPÉRIDONE n'est pas indiqué pour le traitement des patients âgés souffrant de démence.

4 . POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Il n'existe pas de données de sécurité systématiquement collectées pour évaluer spécifiquement l'utilisation concomitante de MAR-PALIPÉRIDONE avec la rispéridone, le palmitate de palipéridone ou d'autres antipsychotiques. Étant donné que la palipéridone est le principal métabolite actif de la rispéridone, il faut faire preuve de prudence lorsque MAR-PALIPÉRIDONE est co-administrée avec la rispéridone ou le palmitate de palipéridone.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Adultes

La dose de départ et cible recommandée de MAR-PALIPÉRIDONE est de 6 mg une fois par jour. Aucune titration de la dose initiale n'est nécessaire. Cependant, dans certains cas, une dose plus faible de 3 mg/kg peut être suffisante.

Lors des essais cliniques, des doses de 3 à 12 mg/jour ont été étudiées et bien l'efficacité ait été observée pour toutes les doses, une augmentation des effets indésirables liée à la dose a été observée (voir **EFFETS INDÉSIRABLES et ESSAIS CLINIQUES**).

Les ajustements posologiques doivent être effectués après une réévaluation clinique et doivent généralement avoir lieu à des intervalles de plus de 5 jours. Lorsque des ajustements posologiques sont indiqués, de petites augmentations / diminutions de 3 mg/jour sont recommandées, jusqu'à un maximum de 12 mg/jour.

Ajustements posologiques pour les populations spéciales Insuffisants hépatiques

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

Insuffisants rénaux

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

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

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

Pédiatrie

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

Gériatrie

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

Autres populations particulières

Aucun ajustement de la dose de MAR-PALIPÉRIDONE n'est recommandé en fonction du sexe, de la race ou du statut tabagique.

Administration

MAR-PALIPÉRIDONE doit être administré par voie orale une fois par jour, de préférence le matin, sans tenir compte des repas. Les essais cliniques établissant la sécurité et l'efficacité de la palipéridone ont été réalisés chez des patients sans tenir compte de l'apport alimentaire. MAR-PALIPÉRIDONE doit être avalé entier avec du liquide, et ne doit pas être mâché, divisé ou écrasé. Le médicament est contenu dans une enveloppe non absorbable conçue pour libérer le médicament à une vitesse contrôlée. L'enveloppe du comprimé et les composants insolubles du noyau sont éliminés du corps ; les patients ne doivent pas s'inquiéter s'ils remarquent parfois dans leurs selles quelque chose qui ressemble à un comprimé.

Dose oubliée

Si un patient oublie sa dose quotidienne, il doit prendre sa dose habituelle le jour suivant et ne doit pas doubler la dose pour compenser une dose oubliée.

5. SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage médicamenteux soupçonné, contactez votre centre antipoison régional.

Symptômes

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

Traitement

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

6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration / Composition	Ingrédients non médicamenteux
Voie orale	Comprimés à libération prolongée / 3 mg, 6 mg et 9 mg	Lactose anhydre, éthylcellulose, hypromellose, oxyde de fer rouge (6 mg et 9 mg), oxyde de fer jaune (6 mg), lactose monohydraté (6 mg et 9 mg), macrogol, stéarate de magnésium, oxyde de polyéthylène, talc, dioxyde de titane et citrate de triéthyle Les composants non volatils de l'encre d'impression noire sont l'hydroxyde d'ammonium, l'oxyde ferrosoferrique, le propylène glycol et la gomme-laque.

Formes posologiques et emballages

MAR-PALIPÉRIDONE Comprimés à Libération Prolongée contient de la palipéridone comme ingrédient médicinal et est disponible dans les concentrations suivantes : 3 mg, 6 mg, 9 mg.

3 mg : Comprimé pelliculé blanc, rond, biconvexe, à bord biseauté, portant l'inscription « 454 » à l'encre noire sur un côté et simple de l'autre côté.

Bouteilles de 30 comprimés et blister de 30 comprimés.

6 mg : Comprimé pelliculé jaune, rond, biconvexe, à bord biseauté, portant l'inscription « 455 » à l'encre noire sur un côté et simple de l'autre côté.

Bouteilles de 30 comprimés et blister de 30 comprimés.

9 mg : Comprimé pelliculé rose, rond, biconvexe, à bord biseauté, portant l'inscription « 456 » à l'encre noire sur un côté et simple de l'autre côté.

Bouteilles de 30 comprimés et blister de 30 comprimés.

Composition

Lactose anhydre, éthylcellulose, hypromellose, oxyde de fer rouge (6 mg et 9 mg), oxyde de fer jaune (6 mg), lactose monohydraté (6 mg et 9 mg), macrogol, stéarate de magnésium, oxyde de polyéthylène, talc, dioxyde de titane et citrate de triéthyle

Les composants non volatils de l'encre d'impression noire sont Hydroxyde d'ammonium, oxyde ferrosoferrique, propylène glycol et gomme-laque.

(Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Populations particulières, Intolérance au lactose)

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez lire les Mises en garde et précautions sérieuses encadrées au début de la Partie I : Renseignements pour les professionnels de la santé.

Généralités

Régulation de la température corporelle

La perturbation de la capacité du corps à réduire la température centrale du corps a été attribuée aux agents antipsychotiques. Des soins appropriés sont conseillés lors de la prescription de MAR-PALIPÉRIDONE aux patients qui vont présenter des conditions qui peuvent contribuer à une élévation de la température corporelle centrale, p.ex., exercice

physique intense, exposition à une chaleur extrême, prise concomitante de médicaments ayant une activité anticholinergique ou déshydratation.

Utilisation concomitante de MAR-PALIPÉRIDONE avec de la rispéridone ou du palmitate de palipéridone injectable

Il n'existe pas de données de sécurité systématiquement collectées pour évaluer spécifiquement l'utilisation concomitante de la palipéridone avec la rispéridone, le palmitate de palipéridone ou d'autres antipsychotiques. Étant donné que la palipéridone est le principal métabolite actif de la rispéridone, il faut faire preuve de prudence lorsque MAR-PALIPÉRIDONE est co-administrée avec la rispéridone ou le palmitate de palipéridone.

Dysphagie

La dysmotilité œsophagienne et l'aspiration ont été associées à l'utilisation de médicaments antipsychotiques. La pneumopathie d'inhalation est une cause fréquente de morbidité et de mortalité chez les patients souffrant de démence due à la maladie d'Alzheimer avancée. MAR-PALIPÉRIDONE et d'autres médicaments antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients à risque de pneumopathie d'inhalation.

Chutes

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

Carcinogénèse et mutagénèse

Pour les données animales, voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**.

Cardiovasculaire

Hypotension orthostatique

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

MAR-PALIPÉRIDONE doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires connues (p.ex., insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde ou ischémie, anomalies de la conduction), de maladies cérébrovasculaires ou de conditions qui prédisposent le patient à l'hypotension telles que la déshydratation et l'hypovolémie.

Il faut particulièrement veiller à éviter une hypotension chez les patients présentant des antécédents d'insuffisance cérébrovasculaire ou de cardiopathie ischémique et chez les patients prenant des médicaments hypotenseurs.

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

Dans l'étude R076477-SCH-1009 (n = 141), la dose de 8 mg de palipéridone à libération immédiate administrée par voie orale (n = 44) était associée à un changement moyen 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. La concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre pour cette dose de 8 mg de palipéridone à libération immédiate était plus du double de l'exposition observée avec la dose maximale recommandée palipéridone, soit 12 mg ($C_{max\ éé} = 113$ et 45 ng/ml, respectivement, administrée avec un petit-déjeuner standard). Dans cette même étude, une dose de 4 mg de palipéridone à libération immédiate administrée par voie orale ($C_{max\ éé} = 35$ ng/ml) était associée à un changement moyen 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 par rapport au départ ou une correction dérivée par régression linéaire de l'intervalle QT de plus de 500 ms à quelque moment que ce soit pendant cette étude.

Également, dans cette étude, une dose de 400 mg de moxifloxacine (n = 58) était associée à un changement moyen 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 début de l'étude, évalué selon la méthode des moindres carrés, de 3,5 ms (IC à 90 % : 1,05 à 5,95) observé au jour 2 à 30 minutes après la prise.

Endocrinien et Métabolisme

Dyslipidémie

Des altérations indésirables des lipides ont été observées chez des 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 l'acidocétose, au coma hyperosmolaire ou au décès, ont été signalés chez des patients traités par tous les antipsychotiques atypiques. Pour la plupart, ces cas ont été observés lors de l'utilisation clinique après la commercialisation et lors d'études

épidémiologiques plutôt que dans le cadre d'essais cliniques. Une acidocétose diabétique est survenue chez des patients traités par des antipsychotiques qui ne présentaient pas d'antécédents connus d'hyperglycémie.

Une surveillance clinique appropriée est recommandée chez les patients traités par des antipsychotiques, conformément aux lignes directrices de l'antipsychotique utilisé.

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

L'évaluation du lien entre la prise d'un antipsychotique atypique et les anomalies de la glycémie se trouve compliquée par la possibilité d'un risque sous-jacent plus élevé de diabète sucré chez les patients atteints de schizophrénie et par l'incidence croissante du diabète sucré dans la population générale. Compte tenu de ces facteurs de confusion, le lien entre la prise d'un antipsychotique atypique et la survenue d'événements indésirables liés à l'hyperglycémie n'est pas entièrement élucidé. Toutefois, des études épidémiologiques semblent indiquer un risque accru d'événements indésirables liés à l'apparition d'une hyperglycémie en cours de traitement chez les patients prenant un antipsychotique atypique. On ne dispose d'aucune estimation précise du risque d'événements indésirables liés à l'hyperglycémie chez les patients prenant un antipsychotique atypique.

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

Hyperprolactinémie

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

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

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

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

Prise de poids

Une prise de poids a été observée lors de l'utilisation d'antipsychotiques atypiques. Une surveillance clinique régulière est recommandée (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables des essais cliniques (Pédiatrie), Prise de poids**).

Dans les données regroupées de trois études à doses fixes contrôlées par placebo d'une durée de 6 semaines chez des patients adultes souffrant de schizophrénie, les proportions de patients répondant à un critère de prise de poids de \geq 7% du poids corporel ont été comparées, révélant une incidence similaire de prise de poids avec la palipéridone à raison de 3 mg et 6 mg (7% et 6%, respectivement) par rapport au placebo (5%), et une incidence plus élevée de prise de poids avec la palipéridone à raison de 9 mg et 12 mg (9% et 9%, respectivement). Des augmentations du poids corporel ont également été observées lors des essais schizo-affectifs

Gastro-intestinal

Effet antiémétique

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

Risque d'obstruction gastro-intestinale

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

Génito-urinaire Priapisme

Il a été signalé que les médicaments exerçant un effet alpha-bloquant provoquaient le priapisme. Des cas de priapisme ont été rapportés avec la palipéridone dans le cadre de la

pharmacovigilance (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables déterminés depuis la commercialisation**). Cet effet indésirable, à l'instar de ce qui a été observé avec les autres psychotropes, ne semblait pas être lié à la dose ni être en corrélation avec la durée du traitement.

Hématologique

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

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

Parmi les facteurs de risque possibles de leucopénie/neutropénie figurent une faible leucocytémie préexistante et des antécédents de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse. Les patients ayant déjà présenté par le passé une faible leucocytémie d'importance clinique ou une leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse devraient faire l'objet d'une surveillance fréquente au cours des premiers mois de traitement. L'interruption du traitement par MAR-PALIPÉRIDONE 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 MAR-PALIPÉRIDONE doit être interrompue chez les patients qui manifestent une neutropénie grave (taux absolu des polynucléaires neutrophiles $< 1 \times 10^9/L$). De plus, il faut effectuer le suivi de la leucocytémie chez ces patients, jusqu'à leur rétablissement (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables déterminés depuis la 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 Palipéridone, dans le cadre de rapports de cas et d'études observationnelles. Lors de la prescription MAR-PALIPÉRIDONE, il faut identifier tous les facteurs de risque possibles de TEV et mettre en œuvre des mesures préventives.

Hépatique/biliaire/pancréatique

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

Neurologique

Symptômes extrapyramidaux (SEP) et psychostimulants

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

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

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

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

La prise en charge du SMN doit comprendre : 1) l'arrêt immédiat de la prise d'antipsychotiques, y compris MAR-PALIPÉRIDONE 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 contre les avantages lorsqu'ils prescrivent des médicaments antipsychotiques, y compris MAR-PALIPÉRIDONE, à des patients souffrant de la maladie de Parkinson ou de démence à corps de Lewy (DCL), car ces deux groupes peuvent présenter un risque accru de syndrome malin des neuroleptiques ainsi qu'une sensibilité accrue aux médicaments antipsychotiques. La manifestation de cette sensibilité accrue peut comprendre : confusion, obtundation, instabilité posturale avec des chutes fréquentes, en plus de symptômes extrapyramidaux.

Effet potentiel sur les performances cognitives et motrices

Des cas de somnolence, de sédation et de vision trouble ont été rapportés chez des sujets traités par palipéridone (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Les antipsychotiques, y compris MAR-PALIPÉRIDONE, peuvent altérer le jugement, la pensée, ou les capacités motrices et peuvent provoquer des effets visuels (p.ex. vision trouble). Les patients doivent être mis en garde contre l'exécution d'activités nécessitant une vigilance mentale, telles que l'utilisation de machines dangereuses ou la conduite d'un véhicule à moteur, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que le traitement par palipéridone ne les affecte pas de manière néfaste.

Crises

Les médicaments antipsychotiques sont connus pour abaisser le seuil de crise. Au cours des essais cliniques de pré-commercialisation (trois études à doses fixes, contrôlées par placebo,

d'une durée de 6 semaines et une étude menée chez des sujets schizophrènes âgés), le nombre de rapports de crises était similaire entre les sujets traités par palipéridone (3, 6, 9, 12 mg, 0,22%) et les sujets traités par placebo (0,25%). Comme avec d'autres antipsychotiques, MAR-PALIPÉRIDONE doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de crises ou d'autres conditions susceptibles d'abaisser le seuil de crise.

Dyskinésie tardive (DT)

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

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

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

Ophthalmologique

Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire

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

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

avant l'intervention chirurgicale. L'avantage thérapeutique 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 du traitement antipsychotique.

Psychiatrique Suicide

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

Rénal

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

Peau

Les réactions cutanées indésirables graves (RCIG), incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) sont des réactions indésirables potentiellement mortelles qui ont été rapportées lors de l'exposition à des antipsychotiques atypiques. Les RCIG se présentent généralement comme une combinaison des symptômes suivants : malaise, ulcération des muqueuses, éruption cutanée étendue ou dermatite exfoliative, fièvre, lymphadénopathie et éosinophilie éventuelle. Arrêter INVEGA® si des réactions cutanées indésirables graves se produisent (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables post-commercialisation**).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Effets tératogènes

La sécurité de palipéridone pendant la grossesse humaine 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 % : 1,02-1,56). Aucun mécanisme biologique pouvant expliquer ces résultats n'a été identifié et les effets tératogènes n'ont pas été observés dans les études non cliniques. En se basant sur les résultats de cette étude observationnelle unique, une relation causale entre l'exposition *in utero* à la rispéridone et les malformations congénitales n'a pas été établie.

Une légère élévation du taux de mortalité fœtale a été observée chez les animaux de laboratoire

ayant reçu une forte dose de palipéridone. Cette forte dose a eu un effet toxique chez les mères. Aucun effet délétère particulier n'a été observé chez la progéniture à des doses de 20 à 34 fois plus élevées que la dose maximale chez l'être humain.

Effets non tératogènes

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

MAR-PALIPÉRIDONE 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 Palipéridone sur le travail et l'accouchement chez l'être humain n'est pas connu.

7.1.2 Allaitement

La palipéridone a été excrétée dans le lait au cours d'études sur la palipéridone menées chez l'animal et d'études sur la rispéridone menées chez l'être humain. Il faut conseiller aux patientes qui prennent MAR-PALIPÉRIDONE (Palipéridone) de ne pas allaiter.

7.1.3 Pédiatrie

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

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

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

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

7.1.4 Gériatrie

Gériatrie (> 65 ans) : Un nombre restreint de sujets de 65 ans ou plus (n = 76) ont été exposés à

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

Il est connu que ce médicament est largement excrété par le rein et que sa clairance est réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale, qui devraient recevoir des doses réduites. Étant donné que les sujets âgés peuvent présenter une fonction rénale diminuée, des ajustements posologiques peuvent être nécessaires en fonction de l'état de leur fonction rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal ci-dessus et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Patients gériatriques atteints de démence

Mortalité globale

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

MAR-PALIPÉRIDONE n'est pas indiqué dans le traitement des patients âgés atteints de démence.

Utilisation concomitante avec le furosémide

MAR-PALIPÉRIDONE (Palipéridone) 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. MAR-PALIPÉRIDONE n'est pas indiqué pour le traitement des patients âgés atteints de démence.

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

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

MAR-PALIPÉRIDONE n'est pas indiqué dans le traitement des patients âgés atteints de démence.

Dysphagie

La dysmotilité œsophagienne et l'aspiration ont été associées à l'utilisation de médicaments antipsychotiques. La pneumopathie d'inhalation est une cause fréquente de morbidité et de mortalité chez les patients souffrant de démence due à la maladie d'Alzheimer avancée. MAR-PALIPÉRIDONE et d'autres médicaments antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients à risque de pneumopathie d'inhalation.

MAR-PALIPÉRIDONE n'est pas indiqué pour le traitement des patients âgés souffrant de démence.

7.1.5 Intolérance au lactose

Tous les comprimés MAR-PALIPÉRIDONE contiennent du lactose anhydre, et les comprimés de 6 mg et 9 mg contiennent également du lactose monohydraté. Cela doit être pris en compte lors de la prescription à des patients présentant de rares problèmes héréditaires

d'intolérance au galactose, de déficience en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose.

8. EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Effets indésirables des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux des essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant des essais cliniques sont utiles pour identifier les effets indésirables liés aux médicaments et pour estimer les taux.

Études à court terme contrôlées par placebo

Cinq études ont été menées sur des patients adultes souffrant de schizophrénie et de troubles psychotiques associés. Les informations présentées dans cette rubrique proviennent de deux ensembles de données regroupées :

1. Trois études à doses fixes contrôlées par placebo, d'une durée de 6 semaines, menées chez des patients schizophrènes non âgés (âge moyen de 38 ans). Les doses étudiées au cours de ces trois essais comprenaient 3, 6, 9, 12 et 15 mg / jour (voir **ESSAIS CLINIQUES**).
2. Deux études contrôlées par placebo, d'une durée de 6 semaines, dont une étude à deux doses en groupes parallèles et une étude à dose flexible, chez des patients souffrant de troubles psychotiques associés (diagnostic de trouble schizo-affectif selon le DSM-IV). Dans un essai, 206 sujets ont été assignés pour recevoir l'une des deux doses de palipéridone : 6 mg avec une possibilité de réduction à 3 mg (n=108) ou 12 mg avec une possibilité de réduction à 9 mg (n=98) une fois par jour. Dans l'autre étude, 214 sujets ont reçu des doses flexibles de palipéridone (3 à 12 mg une fois par jour (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Les systèmes corporels et les termes relatifs aux effets indésirables / réactions indésirables sont basés sur le dictionnaire MedDRA.

Événements indésirables associés à l'arrêt du traitement

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

Effets indésirables souvent observés

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

Les événements indésirables les plus fréquents (incidence ≥ 5 % et incidence avec la

palipéridone au moins deux fois celle obtenue avec le placebo) chez les sujets traités par Palipéridone comprennent : tachycardie (7 %; placebo : 3 %) et troubles extrapyramidaux (5 %; placebo : 2 %).

Tableau 1.1 : Effets indésirables apparus au cours du traitement qui ont été rapportés par $\geq 1\%$ des sujets adultes schizophrènes traités par palipéridone dans trois essais cliniques à court terme, à dose fixe et contrôlés par placebo^a. (Ensemble des analyses de sécurité)

Système corporel ou classe organique	Placebo (N=355) %	3 mg (N=127) %	Palipéridone		
			6 mg (N=235) %	9 mg (N=246) %	12 mg (N=242) %
Pourcentage total de sujets ayant des effets indésirables	66	72	66	70	76
Affections cardiaques					
Bloc auriculoventriculaire 1 ^{er} degré	1	2	0	2	1
Bradycardie	1	0	1	1	2
Bloc de branche du faisceau de His	2	3	1	3	<1
Palpitations	0	2	1	0	1
Arythmie sinusale	0	2	1	1	<1
Tachycardie sinusale	4	9	4	4	7
Tachycardie	3	2	7	7	7
Affections oculaires					
Sécheresse oculaire	0	2	0	<1	<1
Crise oculogyre	0	0	0	2	0
Vision trouble	1	1	<1	0	2
Affections gastro-intestinales					
Douleur abdominale	1	0	1	1	1
Douleur abdominale haute	1	1	3	2	2
Diarrhée	2	1	1	1	2
Bouche sèche	1	2	3	1	3
Dyspepsie	4	2	3	2	5
Nausées	5	6	4	4	4
Hypersécrétion salivaire	<1	0	<1	1	4
Gêne de l'estomac	<1	2	1	<1	1
Douleur dentaire	1	2	2	2	2
Vomissements	5	2	3	4	5
Troubles généraux et anomalies au site d'administration					
Asthénie	1	2	<1	2	2
Fatigue	1	2	1	2	2
Fièvre	1	1	<1	2	2
Infections et infestations					
Bronchite	<1	0	1	<1	1
Nasopharyngite	3	3	2	2	2

Système corporel ou classe organique	Placebo (N=355) %	3 mg (N=127) %	Palipéridone		
			6 mg (N=235) %	9 mg (N=246) %	12 mg (N=242) %
Rhinite	<1	0	1	0	<1
Infection des voies respiratoires supérieures	1	1	1	1	1
Infection virale	<1	0	<1	1	1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures					
Chute	<1	0	1	0	0
Investigations					
Alanine aminotransférase augmentée	1	1	2	1	1
Créatine phosphokinase sanguine augmentée	1	1	2	0	<1
Insulinémie augmentée	1	2	1	1	<1
Pression artérielle augmentée	1	2	<1	<1	1
Triglycéridémie augmentée	<1	2	<1	0	0
Intervalle QT corrigé prolongé à l'ECG	3	3	4	3	5
Onde T anormale à l'ECG	1	2	1	2	1
Onde T inversée à l'ECG	1	0	<1	1	1
ECG anormal	0	0	0	2	1
Fréquence cardiaque augmentée	1	3	1	<1	1
Peptide C-insuline augmenté	1	2	1	1	0
Poids diminué	1	2	0	0	0
Poids augmenté	1	1	0	2	2
Troubles du métabolisme et de la nutrition					
Appétit diminué	0	2	<1	<1	1
Appétit augmenté	<1	2	0	1	1
Affections musculosquelettiques et des tissus conjonctifs					
Arthralgie	1	0	2	1	0
Dorsalgie	1	1	1	1	2
Rigidité musculaire	0	1	0	1	<1
Cervicalgie	<1	0	0	0	1
Douleur dans un membre	1	0	1	0	2
Douleur dans l'épaule	0	1	1	1	1
Affections du système nerveux					
Akathisie	4	4	3	8	10
Étourdissements	4	6	5	4	5
Dyskinésie	1	0	<1	<1	2
Dystonie	1	1	1	4	4
Trouble extrapyramidal	2	5	2	7	7
Céphalées	12	11	12	14	14
Hypertonie	1	2	1	4	3
Parkinsonisme	0	0	<1	2	1
Sédation	4	1	5	3	6

Système corporel ou classe organique	Placebo (N=355) %	3 mg (N=127) %	Palipéridone		
			6 mg (N=235) %	9 mg (N=246) %	12 mg (N=242) %
Somnolence	3	5	3	7	5
Syncope	<1	1	1	1	<1
Tremblements	3	3	3	4	3
Affections psychiatriques					
Agression	1	2	<1	1	1
Anxiété	8	9	7	6	5
Dépression	<1	0	1	<1	<1
Cauchemars	0	0	<1	1	<1
Idées suicidaires	1	2	1	<1	<1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					
Toux	1	3	2	3	2
Congestion nasale	1	1	1	1	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
Prurit	1	0	1	1	0
Affections vasculaires					
Hypotension	<1	2	<1	1	1
Hypotension orthostatique	1	2	1	2	4

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

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

Effets indésirables liés à la dose

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

Gériatrie

Un nombre restreint de sujets de 65 ans ou plus (n = 76) ont été exposés à Palipéridone dans le cadre d'un essai clinique contrôlé par placebo mené auprès de sujets âgés recevant des doses

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

Symptômes extrapyramidaux (SEP)

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

Tableau 1.2 Symptômes extrapyramidaux (SEP) apparus au cours du traitement, évalués par l'incidence des échelles d'évaluation et utilisation de médicaments anticholinergiques - Études sur la schizophrénie

	Pourcentage de patients adultes				
	Placebo (N=355)	Palipéridone			
		3 mg une fois (N=127)	6 mg une fois (N=235)	9 mg une fois (N=246)	12 mg une fois (N=242)
Balance					
Parkinsonisme ^a	9	11	3	15	14
Acathisie ^b	6	6	4	7	9
Utilisation de médicaments anticholinergiques ^c	10	10	9	22	22

a : Pour le parkinsonisme, pourcentage de patients ayant un score Simpson-Angus global > 0,3 au point final (score global défini comme la somme totale des scores des items divisée par le nombre d'items)

b : Pour l'acathisie, pourcentage de patients avec un score Barnes Akathisia Rating Scale global ≥ 2 au point final

c : Pourcentage de patients ayant reçu des médicaments anticholinergiques pour traiter un SEP apparu à tout moment pendant la phase à double insu

Des résultats similaires sur ces paramètres ont été observés lors des essais sur les troubles schizo-affectifs.

Tableau 1.3 Symptômes extrapyramidaux (SEP) apparus au cours du traitement - Effets indésirables liés au traitement par terme de groupe SEP MedDRA - Études sur la schizophrénie					
Pourcentage de patients adultes					
Groupe SEP	Placebo (N=355)	Palipéridone			
		3 mg une fois par (N=127)	6 mg une fois par (N=235)	9 mg une fois par (N=246)	12 mg une fois (N=242)
Pourcentage total de patients présentant des EI liés au SEP	11,0	12,6	10,2	25,2	26,0
Dyskinésie	3,4	4,7	2,6	7,7	8,7
Dystonie	1,1	0,8	1,3	5,3	4,5
Hyperkinésie	3,9	3,9	3,0	8,1	9,9
Parkinsonisme	2,3	3,1	2,6	7,3	6,2
Tremblements	3,4	3,1	2,6	4,5	3,3

Le groupe dyskinésie comprend : Dyskinésie, troubles extrapyramidaux, contractions musculaires, dyskinésie tardive

Le groupe dystonie comprend : Dystonie, spasmes musculaires, oculogyration, Trismus

Le groupe hyperkinésie comprend : Acathisie, hyperkinésie

Le groupe parkinsonisme comprend : Bradykinésie, rigidité « roue dentée », bave, hypertonie, hypokinésie, rigidité musculaire, rigidité musculo-squelettique, parkinsonisme

Le groupe tremblements comprend : Tremblements

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

Modifications de l'ECG

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

Constipation

Les patients doivent être informés du risque de constipation grave pendant le traitement par MAR-PALIPÉRIDONE, et ils doivent informer leur médecin en cas de constipation ou d'aggravation de celle-ci, car ils peuvent avoir besoin d'une intervention médicale.

Effets indésirables des essais cliniques dans les études à court terme, à doses fixes et contrôlées par placebo chez les adultes

Les effets indésirables suivants, pour lesquels une relation de causalité entre le médicament et l'effet rapporté est soupçonnée, ont été rapportés chez des patients traités par palipéridone (n=1270) dans cinq essais cliniques contrôlés par placebo, d'une durée de 6 semaines, à double insu et à dose fixe, menés chez des patients souffrant de schizophrénie et de trouble schizo-affectif. Les fréquences et les termes suivants ont été appliqués : très fréquent ($\geq 10\%$), fréquent ($\geq 1\%$ à $< 10\%$), peu fréquent ($\geq 0,1\%$ à $< 1\%$), rare ($\geq 0,01\%$ à $< 0,1\%$), et très rare ($< 0,01\%$). La majorité des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée.

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

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

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

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

Affections du système immunitaire : *rare* : réaction anaphylactique

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

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

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

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

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

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

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

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

Effets indésirables au cours d'une étude à long terme contrôlée par placebo

La sécurité de palipéridone a également été évaluée au cours d'un essai à terme plus long chez des adultes souffrant de schizophrénie (voir ESSAIS CLINIQUES). En général, les types, les fréquences et les gravités des effets indésirables rapportés pendant la phase ouverte initiale de 14 semaines de cette étude étaient comparables à ceux rapportés dans les études à dose fixe contrôlées par placebo d'une durée de 6 semaines. Les effets indésirables rapportés pendant la phase à double insu à plus long terme de cette étude étaient de type et de gravité similaires à ceux observés lors de la phase ouverte initiale de 14 semaines, mais se sont produits à des fréquences généralement plus faibles.

Autres effets indésirables signalés avec la palipéridone et la rispéridone au cours

d'essais cliniques

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

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

Affections gastro-intestinales : gêne abdominale

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur musculosquelettique

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

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

Les EI suivants ont été rapportés avec la palipéridone et / ou la rispéridone par $<2\%$ des sujets traités par palipéridone dans la base de données regroupant les essais cliniques :

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

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

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

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

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

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

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

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

Affections du système immunitaire : hypersensibilité

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

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : chute

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

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

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

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

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

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : Écoulement mammaire, inconfort mammaire, augmentation mammaire, engorgement mammaire, gonflement mammaire, trouble de l'éjaculation, dysfonction érectile, gynécomastie, retard des menstruations, trouble menstruel (notamment règles irrégulières, oligoménorrhée), dysfonctionnement sexuel, écoulement vaginal

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Toux, dyspnée, épistaxis, hyperventilation, congestion nasale, douleur pharyngolaryngée, pneumopathie d'inhalation, congestion pulmonaire, râles, congestion des voies respiratoires, respiration sifflante, dysphonie

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

Affections vasculaires : bouffées vasomotrices, hypertension, ischémie

8.2 Résultats anormaux de laboratoire : Données hématologiques, chimiques cliniques et autres données quantitatives

Dans les données regroupées des trois études de six semaines à doses fixes contrôlées par placebo menées chez des sujets adultes et les données regroupées de deux études supplémentaires de six semaines contrôlées par placebo menées chez des sujets adultes, les comparaisons entre les groupes n'ont mis en évidence aucune différence médicalement

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

8.3 Effets indésirables des essais cliniques (Pédiatrie)

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

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

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

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

Bien qu'aucun essai clinique parallèle conçu pour comparer les adolescents et les adultes n'ait été effectué, les données de l'étude de six semaines contrôlée par placebo menée auprès d'adultes (n = 1205) atteints de schizophrénie ont été comparées à celles tirées d'une étude de six semaines contrôlée par placebo menée auprès d'adolescents de 12 à 17 ans atteints de schizophrénie (n = 201).

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

Somnolence :

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

Événements liés aux symptômes extrapyramidaux (SEP) :

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

Gain de poids :

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

Lors d'une étude ouverte à long terme menée auprès d'adolescents (âgés de 12 à 18 ans) atteints de schizophrénie (n = 282, la durée médiane du traitement par Palipéridone était de 182 jours, 53 % des patients ayant reçu le traitement pendant au moins 182 jours), 33 % des patients traités par Palipéridone ont présenté un gain de poids corporel d'au moins 7 % par rapport au début de l'étude. Le gain de poids observé lors de l'étude ouverte de plus longue durée a également été comparé au gain de poids associé à la croissance normale chez des sujets du même âge et du même sexe. Une augmentation d'au moins 0,5 de l'écart-type de l'IMC par rapport au début de l'étude a servi de paramètre pertinent du point de vue clinique pour mesurer les écarts pondéraux comparativement aux données normatives. Parmi les patients ayant participé à l'étude, 17,4 % ont répondu à ces critères.

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

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

8.4 Effets indésirables post-commercialisation

Les effets indésirables identifiés pour la première fois comme des EI lors de l'expérience post-commercialisation de la palipéridone sont inclus dans le Tableau 1.4. Les fréquences sont fournies selon la convention suivante :

Très fréquent	≥1/10
Fréquent	≥1/100 à <1/10
Peu fréquent	≥1/1000 à <1/100
Rare	≥1/10000 à <1/1000
Très rare	<1/10000, incluant des rapports isolés
Fréquence indéterminée	Ne peut être estimée à partir des données disponibles

Tableau 1.4 : Effets indésirables identifiés lors de l'expérience post-commercialisation de la palipéridone par catégorie de fréquence estimée à partir des taux de rapport spontané

Troubles hématologiques et du système lymphatique	
<i>Très rare</i>	Thrombocytopénie
Troubles endocriniens	
<i>Fréquence indéterminée</i>	Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
<i>Très rare</i>	Diabète sucré, acidocétose diabétique, hypoglycémie
<i>Fréquence indéterminée</i>	Intoxication par l'eau
Troubles psychiatriques	
<i>Très rare</i>	Catatonie, manie
Troubles du système nerveux	
<i>Très rare</i>	Dysgueusie
Troubles oculaires	
<i>Fréquence indéterminée</i>	Syndrome de l'iris hypotonique
Troubles cardiaques	
<i>Très rare</i>	Fibrillation auriculaire
Troubles vasculaires	
<i>Très rare</i>	Thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
<i>Très rare</i>	Apnée du sommeil
Troubles gastro-intestinaux	
<i>Très rare</i>	Pancréatite, iléus
Troubles hépatobiliaires	
<i>Fréquence indéterminée</i>	Jaunisse
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	
<i>Rare</i>	Œdème de Quincke
<i>Très rare</i>	Alopécie
<i>Fréquence indéterminée</i>	Syndrome de Stevens-Johnson / Nécrolyse épidermique toxique
Troubles rénaux et urinaires	
<i>Très rare</i>	Rétention urinaire
Grossesse, puerpéralité et conditions périnatales	
<i>Très rare</i>	Syndrome de sevrage néonatal
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	
<i>Très rare</i>	Priapisme
Troubles généraux	
<i>Très rare</i>	Hypothermie

Lors des études cliniques et/ou dans le cadre du programme de pharmacovigilance, des cas de

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

Les antipsychotiques atypiques, comme la palipéridone, ont été associés à des cas d'apnée du sommeil, avec ou sans gain de poids concomitant. MAR-PALIPÉRIDONE 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 (Palipéridone).

Renseignements sur l'innocuité signalés au sujet de la rispéridone

La palipéridone est le principal métabolite actif de la rispéridone. Le profil de libération et les caractéristiques pharmacocinétiques Palipéridone diffèrent considérablement de ceux des formulations orales de rispéridone à libération immédiate ainsi que de ceux de la rispéridone injectable à longue durée d'action (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**); toutefois, le profil de liaison aux récepteurs de la palipéridone est très semblable à celui de la molécule mère. Les renseignements sur l'innocuité de la rispéridone administrée par voie orale et de la rispéridone injectable à longue durée d'action tirés des études cliniques et de la surveillance depuis la mise sur le marché qui pourraient s'étendre à Palipéridone se trouvent dans les renseignements thérapeutiques de la rispéridone.

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicament-médicament

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

Effets potentiels d'autres médicaments sur MAR-PALIPÉRIDONE (Palipéridone) La palipéridone n'est pas un substrat du CYP1A2, du CYP2A6, du CYP2C9, du CYP2C19 ou du CYP3A5. Son interaction avec les inhibiteurs ou les inducteurs de ces isoenzymes est donc peu probable.

Effets potentiels palipéridone sur d'autres médicaments

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

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

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

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

Une interaction pharmacocinétique entre Palipéridone et le lithium est peu probable.

La co-administration de palipéridone à raison de 12 mg une fois par jour avec des comprimés de divalproex sodium à libération prolongée (500 mg à 2000 mg une fois par jour) n'a pas affecté la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du valproate

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

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

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

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

Carbamazépine et autres inducteurs enzymatiques puissants du CYP3A4 :

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

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

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

L'administration concomitante d'une dose unique de 12 mg Palipéridone de divalproate de sodium (deux comprimés de 500 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation d'environ 50 % de la C_{max} et de l'ASC de la palipéridone. S'il y a administration concomitante de valproate et MAR-PALIPÉRIDONE, une diminution de la dose MAR-PALIPÉRIDONE peut être envisagée

après instauration du traitement et évaluation clinique.

Utilisation concomitante avec le furosémide

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

Utilisation concomitante MAR-PALIPÉRIDONE et de rispéridone ou de palmitate de palipéridone par voie injectable

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

Utilisation concomitante MAR-PALIPÉRIDONE et de psychostimulants

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

9.2 Interactions médicament-aliment

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

9.3 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.4 Effets du médicament sur les essais de laboratoire

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

9.5 Effets du médicament sur le style de vie

Tabagisme

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

10. MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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 H₁. La palipéridone ne présente aucune affinité pour les récepteurs cholinergiques muscariniques ni pour les récepteurs adrénergiques α_1 ou α_2 . L'activité pharmacologique des énantiomères (+) et (-) de la palipéridone est quantitativement et qualitativement similaire.

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

10.2 Pharmacodynamie

Caractéristiques de la préparation

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

Pharmacodynamie préclinique

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

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

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

Pharmacologie cardiovasculaire

À des concentrations égales ou légèrement supérieures aux concentrations plasmatiques thérapeutiques atteintes chez l'être humain, la palipéridone n'a eu aucun effet majeur sur plusieurs paramètres électrophysiologiques dans des cellules isolées et des tissus cardiaques *in*

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

10.3 Pharmacocinétique

Pharmacocinétique préclinique

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

Pharmacocinétique Il a été démontré que la palipéridone se distribue dans des régions spécifiques du cerveau avec une forte densité des récepteurs 5-HT_{2A}- et D₂- et permet une exposition supérieure à celle dans le plasma. Il n'y a pas eu de rétention tissulaire excessive de palipéridone, sauf dans les tissus contenant de la mélanine de rats pigmentés. La liaison de la palipéridone à la mélanine s'est démontrée 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.

Pharmacocinétique clinique

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

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

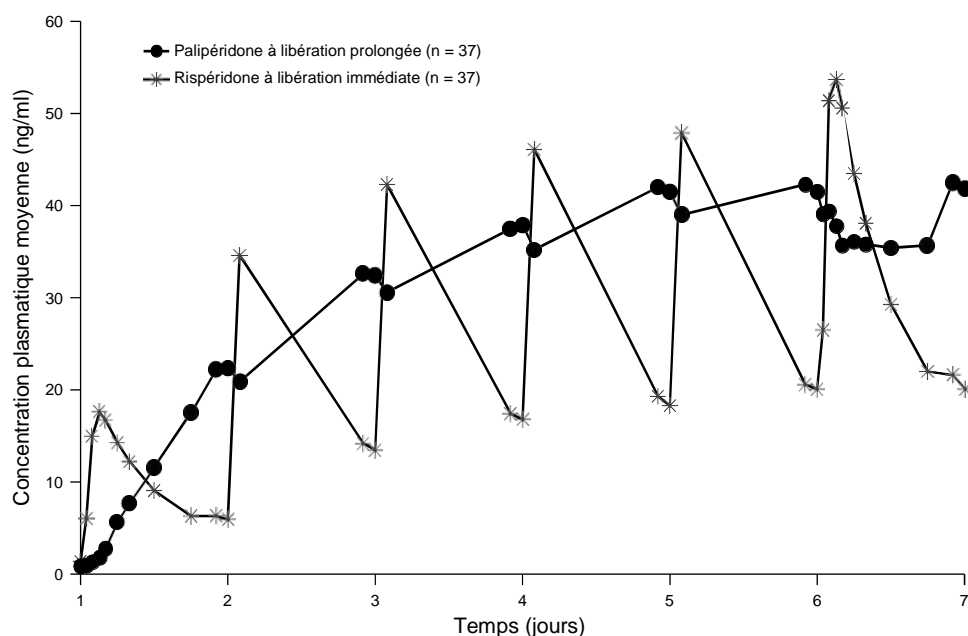


Figure 1.1 Profil des concentrations à l'état d'équilibre après l'administration de 12 mg de palipéridone sous forme de six comprimés à libération prolongée de 2 mg chacun administrés une fois par jour pendant six jours (les concentrations de palipéridone sont représentées) et après l'administration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

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

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

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

% et de 54 %, comparativement à l'administration du même comprimé à jeun. Même si la présence ou l'absence de nourriture au moment de la prise Palipéridone peut augmenter ou diminuer l'exposition à la palipéridone, ces changements ne sont pas jugés cliniquement significatifs. Les essais cliniques ayant établi l'innocuité et l'efficacité Palipéridone ont été réalisés sans tenir compte du moment des repas (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Distribution : La palipéridone est rapidement distribuée. Son volume apparent de distribution est de 487 litres. Le pourcentage de liaison de la palipéridone aux protéines plasmatiques est de 74

%. Elle se fixe principalement à l' α_1 -glycoprotéine acide et à l'albumine. *In vitro*, de fortes concentrations thérapeutiques de diazépam (3 $\mu\text{g/ml}$), de sulfaméthazine (100 $\mu\text{g/ml}$), de

warfarine (10 µg/ml) et de carbamazépine (10 µg/ml) ont entraîné une légère augmentation de la fraction libre de palipéridone (50 ng/ml). Ces changements ne devraient pas être cliniquement significatifs.

Métabolisme et excrétion : Les données suivantes sont basées sur une étude de bilan de masse chez l'être humain lors de l'utilisation d'une solution buvable de palipéridone marquée au carbone¹⁴, une forme posologique qui a une biodisponibilité de près de 100 %. Une semaine après l'administration d'une dose de 1 mg de palipéridone marquée au carbone¹⁴ en solution buvable, 59

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

Quatre voies métaboliques ont été identifiées *in vivo* : la désalkylation, l'hydroxylation, la déshydrogénation et la dégradation du benzisoxazole, dont chacune représentait un maximum de 6,5 % de la dose administrée. Les études *in vitro* semblaient indiquer que le CYP2D6 et le CYP3A4 pouvaient jouer un rôle dans le métabolisme de la palipéridone; les résultats *in vivo* indiquent toutefois que ce rôle est très limité. Malgré la grande variabilité de la capacité à métaboliser les substrats du CYP2D6 dans la population générale, les analyses pharmacocinétiques de populations n'ont révélé aucune différence décelable entre métaboliseurs lents et rapides des substrats du CYP2D6 quant à l'exposition à la palipéridone et sa clairance apparente après l'administration d'MAR-PALIPÉRIDONE (PALIPÉRIDONE)[®].

Les études *in vitro* effectuées à l'aide de préparations microsomales de systèmes hétérologues indiquent que les CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A5 ne jouent aucun rôle dans le métabolisme de la palipéridone. Il n'est pas prévu que la palipéridone ait des propriétés d'induction enzymatique.

Populations et états pathologiques particuliers

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

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

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

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

Insuffisance rénale : Il faut utiliser des doses moins élevées chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère et modérée à grave (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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

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

11. CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

MAR-PALIPÉRIDONE doit être conservé à une température entre 15 et 30°C. Protéger de l'humidité. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12. INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION

Non applicable.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Palipéridone

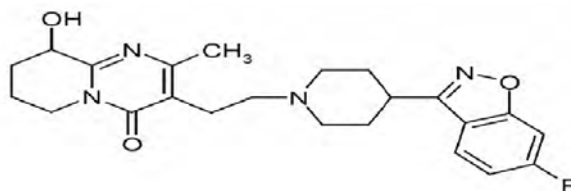
Nom chimique : 1) 4H-Pyrido[1,2-a]pyrimidine-4-one,3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-pipéridinyl]éthyl]-6,7,8,9-tétrahydro-9-hydroxy-2-méthyle

[ou]

2) (9RS)-3-[2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-pipéridine-1-yl]]éthyl]-9-hydroxy-2-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-4H-pyrido[1,2- α]pyrimidine-4-one

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{23}H_{27}FN_4O_3$ 426.48 g/mol

Formule développée :



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

Constante d'ionisation : $pK_{a1} = 8,2$
 $pK_{a2} = 2,6$

Coefficient de partage : $\log P = 2,39$

Point de fusion : 171,0 à 176,6 °C
La palipéridone est peu soluble dans l'HCl 0,1N et le chlorure de méthylène ; pratiquement insoluble dans l'eau, le NaOH 0,1N et l'hexane ; et légèrement soluble dans le N,N-diméthylformamide et le tétrahydrofuranne

14 ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence à double insu, équilibrée, randomisée, à deux traitements, à trois séquences, à trois périodes, à croisement à réplication partielle, à dose unique (1 x 6 mg) comparant MAR-PALIPÉRIDONE (Marcan Pharmaceuticals Inc.) et PrINVEGA® (Janssen Inc.) a été menée dans des conditions de jeûne chez 53 volontaires masculins en bonne santé.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE COMPARAISON DE BIODISPONIBILITÉ

Palipéridone (1 x 6 mg) À partir de données mesurées non corrigé en termes de puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test*	Référence†	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90%
ASC _T (ng*h/ml)	525,7 616,3 (64,4)	527,2 620,3 (49,8)	99,72	85,79 – 115,9
C _{max} (ng/ml)	13,20 15,67 (63,5)	13,68 16,01 (51,5)	96,47	83,09 – 112,0
ASC _I (ng*h/ml)	573,7** 655,4 (61,9)	552,4 648,3 (49,5)	103,9	90,55 – 119,1
T _{max} § (h)	23,00 (8,00 - 120,0)	24,00 (4,00 – 30,0)		
T _{1/2} € (h)	30,25 (19,3)**	30,01 (22,8)		

* MAR-PALIPÉRIDONE comprimé à libération prolongée 6 mg (Marcan Pharmaceuticals Inc.)

† PrINVEGA® (palipéridone) comprimé à libération prolongée 6 mg (Janssen Inc.) achetée au Canada

§ Exprimé comme la médiane (fourchette)

€ Exprimé comme la moyenne arithmétique (CV%)

** n = 52

Une étude de bioéquivalence à double insu, équilibrée, randomisée, à deux traitements, à trois séquences, à trois périodes, à croisement à réplication partielle, à dose unique (1 x 6 mg) comparant MAR-PALIPÉRIDONE (Marcan Pharmaceuticals Inc.) et PrINVEGA® (Janssen Inc.) a été menée dans des conditions nourries chez 52 volontaires masculins en bonne santé.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE COMPARAISON DE BIODISPONIBILITÉ

Palipéridone (1 x 6 mg) À partir de données mesurées non corrigé en termes de puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test*	Référence†	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90%
ASC _T (ng*h/ml)	436,4 511,1 (57,3)	418,9 493,3 (59,3)	104,2	90,21 – 120,3
C _{max} (ng/ml)	11,15 13,15 (59,9)	10,83 12,88 (61,2)	103,0	87,63 – 121,1
ASC _I (ng*h/ml)	459,6 536,0 (56,8)	438,6 517,1 (59,8)	104,8	91,30 – 120,2
T _{max} § (h)	23,00 (8,00 – 32,0)	24,0 (8,00 – 28,00)		
T _{1/2} € (h)	33,43 (66,1)	30,36 (27,3)		

*MAR-PALIPÉRIDONE comprimé à libération prolongée 6 mg (Marcan Pharmaceuticals Inc.)

†PrINVEGA® (palipéridone) comprimé à libération prolongée 6 mg (Janssen Inc.) achetée au Canada

§Exprimé comme la médiane (fourchette)

€Exprimé comme la moyenne arithmétique (CV%)

Adultes

Essais sur la schizophrénie

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

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

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

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

Dans le premier essai de six semaines contrôlé par placebo (n = 605) comparant des doses

fixes d'INVEGA® (3, 9 et 15 mg/jour) à un placebo, ont obtenu des scores supérieurs à l'échelle PANSS (tous les facteurs d'évaluation) et à l'échelle CGI, comparativement aux scores obtenus avec le placebo.

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

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

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

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

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

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

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

Essais sur les autres troubles psychotiques apparentés

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

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

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

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

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

15 MICROBIOLOGIE

Non applicable.

16 NON CLINIQUE TOXICOLOGIE

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

Dans les études de toxicité prévoyant l'administration de doses répétées, les concentrations sans effet nocif observé (CSENO) n'ont pu être établies parce que des signes d'effet pharmacologique amplifié étaient présents à la dose la plus faible utilisée. Les doses sans effet indésirable observable ont néanmoins été établies.

Les marges d'innocuité basées sur l'exposition étaient généralement faibles par rapport à l'exposition générale à la dose maximale recommandée chez l'être humain. Toutefois, les principaux résultats se rapportant à la toxicité étaient soit spécifiques de l'espèce, soit facilement évaluables dans la pratique clinique.

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

Les études de génotoxicité ont donné des résultats négatifs.

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

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

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

Dans une étude de 40 semaines portant sur de jeunes chiens qui recevaient de la rispéridone

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

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

17. SMONOGRAPHIES DES PRODUITS À L'APPUI

1. ^{Pr} INVEGA® Comprimés de Palipéridone à Libération Prolongée 3 mg, 6 mg et 9 mg
Soumission : 241812, Monographie du produit, Janssen Inc. jeudi 17 décembre 2020

VEUILLEZ LIRE CETTE NOTICE DE RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENS POUR UNE UTILISATION SANS DANGER ET EFFICACE

Pr MAR-PALIPÉRIDONE

Comprimés de Palipéridone à Libération Prolongée

Veillez lire ceci attentivement avant de commencer à prendre **MAR- PALIPÉRIDONE** et à chaque renouvellement d'ordonnance Cette notice est un résumé et ne vous dira pas tout sur ce médicament. Parlez avec votre professionnel de santé à propos de votre condition médicale et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de **MAR-PALIPÉRIDONE**.

Mises en garde et précautions sérieuses

Risque accru de décès chez les personnes âgées souffrant de démence

Les médicaments tels que MAR-PALIPÉRIDONE peuvent augmenter le risque de décès chez les personnes âgées souffrant de démence.

MAR-PALIPÉRIDONE n'est pas approuvé pour une utilisation chez les patients souffrant de démence.

Dans quels cas MAR-PALIPÉRIDONE est-il utilisé ?

MAR-PALIPÉRIDONE est utilisée chez les adultes pour traiter les symptômes de la schizophrénie et des troubles psychotiques associés.

Ce n'est pas toutes les personnes souffrant de schizophrénie et de troubles psychotiques associés qui présentent les mêmes symptômes.

Certains des symptômes les plus fréquents de la schizophrénie et des troubles psychotiques associés peuvent inclure :

- hallucinations (voir, ressentir, entendre ou sentir des choses qui ne sont pas là)
- délire (croire des choses qui ne sont pas vraies)
- paranoïa (ne pas faire confiance aux autres et se sentir très méfiant)
- éviter la famille et les amis et vouloir être seul

Les troubles psychotiques associés peuvent également inclure :

- manie (être très hyperactif et surexcité)
- dépression (se sentir triste, désespéré, impuissant, fatigué, dormir beaucoup ou pas assez)

Comment fonctionne MAR-PALIPÉRIDONE ?

MAR-PALIPÉRIDONE appartient à un groupe de médicaments appelés médicaments antipsychotiques. Les médicaments antipsychotiques affectent la dopamine et la sérotonine (substances chimiques présentes dans le cerveau) qui permettent la communication entre vos cellules nerveuses. On ne sait pas exactement comment fonctionne ce médicament. Cependant, il semble que MAR-PALIPÉRIDONE corrige l'équilibre de dopamine et de sérotonine dans votre corps.

Quels sont les ingrédients de MAR-PALIPÉRIDONE ?

Ingrédients médicinaux : Palipéridone

Ingrédients non médicamenteux : Lactose anhydre, éthylcellulose, hypromellose, oxyde de fer rouge (6 mg et 9 mg), oxyde de fer jaune (6 mg), lactose monohydraté (6 mg et 9 mg), macrogol, stéarate de

magnésium, oxyde de polyéthylène, talc, dioxyde de titane et citrate de triéthyle

Les composants non volatils de l'encre d'impression noire sont l'hydroxyde d'ammonium, l'oxyde ferrosoferrique, le propylène glycol et la gomme-laque.

MAR-PALIPÉRIDONE est disponible dans les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 3 mg, 6 mg et 9 mg

Ne pas utiliser MAR-PALIPÉRIDONE si :

- vous ou le patient dont vous vous occupez avez eu une réaction allergique à
 - la palipéridone
 - la rispéridone (la palipéridone est un composé résultant de la dégradation de la rispéridone dans le corps), ou
 - l'un des ingrédients contenus dans MAR-PALIPÉRIDONE

Les signes d'une réaction allergique comprennent :

- démangeaisons
- éruption cutanée
- gonflement du visage, des lèvres ou de la langue
- essoufflement

Si vous présentez l'un de ces symptômes ou si ces symptômes sont présents chez le patient dont vous vous occupez, contactez immédiatement votre médecin.

Parlez avec votre professionnel de santé avant d'utiliser MAR-PALIPÉRIDONE afin d'éviter d'avoir des effets indésirables et d'assurer une utilisation appropriée. Parlez de toute condition ou de tout problème de santé que vous pourriez avoir, y compris si vous :

- prenez ou envisagez de prendre tout autre médicament (sur ordonnance, en vente libre et produits de santé naturels)
 - prenez de la rispéridone
- avez déjà eu des réactions allergiques graves à d'autres médicaments, y compris la rispéridone
- avez des antécédents de :
 - AVC
 - mini AVC
 - cholestérol élevé ou
 - pression artérielle élevée

Les médicaments tels que MAR-PALIPÉRIDONE peuvent augmenter le risque d'AVC / mini AVC chez les personnes âgées souffrant de démence.

- avez ou êtes à risque de développer un diabète ou une hyperglycémie ou avez des antécédents familiaux de diabète
- êtes enceinte, pensez que vous pourriez être enceinte ou prévoyez de devenir enceinte
- allaitez ou prévoyez d'allaiter. MAR-PALIPÉRIDONE peut passer dans votre lait maternel. Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez ce médicament.
- avez eu ou avez une érection prolongée et / ou douloureuse
- avez des antécédents de :
 - problèmes cardiaques
 - tout problème concernant la façon dont votre cœur bat
 - syndrome du QT long congénital
- êtes sous traitement pour une pression artérielle élevée
- prenez des médicaments qui affectent comment votre cœur bat

- êtes sujet à l'hypotension (pression artérielle basse), êtes ou avez déjà été sous traitement pour une maladie cardiaque qui vous rend plus susceptible d'avoir une pression artérielle basse ou de vous sentir étourdi ou faible lorsque vous vous levez d'une position allongée ou assise
- avez ou avez déjà eu des trous de mémoires ou des crises
- avez ou avez déjà eu un faible taux de globules blancs dans votre sang. Informez immédiatement votre médecin si vous avez de la fièvre ou développez une infection pendant votre traitement par MAR-PALIPÉRIDONE
- avez un taux élevé de cholestérol ou de lipides (triglycérides) dans votre sang
- avez ou avez des antécédents ou êtes à risque de :
 - apnée du sommeil (un trouble du sommeil où votre respiration est interrompue pendant le sommeil)
 - somnambulisme
 - trouble alimentaire lié au sommeil
- avez un rétrécissement ou un blocage de votre tractus gastro-intestinal (œsophage, estomac, gros ou petit intestin)
- avez des maladies associées à la diarrhée
- souffrez de la maladie de Parkinson ou démence à corps de Lewy (DCL)
- avez / avez déjà eu un cancer du sein
- avez des tumeurs de l'hypophyse
- buvez des boissons alcoolisées ou consommez des drogues
- souffrez d'intolérance au lactose. Tous les comprimés MAR-PALIPÉRIDONE contiennent du lactose anhydre, et les comprimés de 6 mg et 9 mg contiennent également du lactose monohydraté
- avez des antécédents de problèmes rénaux
- avez des problèmes hépatiques
- souffrez de la maladie d'Alzheimer
- avez soif ou ne vous sentez pas bien
- faites de l'exercice intense. Ce type de médicament peut interférer avec la capacité de votre corps à s'adapter à la chaleur. Vous devez éviter de devenir trop chaud ou d'être déshydraté (p.ex. lorsque vous faites des exercices vigoureux ou êtes exposé à une chaleur extrême) pendant que vous prenez MAR-PALIPÉRIDONE.
- avez une fièvre ou une infection
- êtes à risque de développer des caillots sanguins Les facteurs de risque comprennent :
 - antécédents familiaux de caillots sanguins
 - plus de 65 ans
 - tabagisme
 - surpoids
 - avez récemment subi une opération majeure (telle qu'un remplacement de la hanche ou du genou)
 - n'êtes pas capable de vous déplacer en raison d'un voyage en avion ou pour d'autres raisons
 - prenez des contraceptifs oraux (la pilule)
- envisagez de vous faire opérer de l'œil ou des yeux. Lors d'une opération pour traiter l'opacité du cristallin de votre œil (appelée chirurgie de la cataracte) :
 - la pupille (le cercle noir au milieu de votre œil) peut ne pas augmenter de taille selon les besoins
 - l'iris (la partie colorée de l'œil) peut devenir mou pendant l'opération. Cela peut provoquer des lésions oculaires.

Dites à votre ophtalmologue que vous prenez ce médicament.

Autres mises en garde que vous devez connaître :

Patients âgés souffrant de démence : Les médicaments qui contiennent de la rispéridone sont similaires aux médicaments qui contiennent de la palipéridone (comme MAR-PALIPÉRIDONE). Des études ont montré que lorsque la rispéridone et le furosémide (diurétique) sont pris ensemble par des patients âgés souffrant de démence, cela est lié à un taux de mortalité plus élevé.

- Dites à votre médecin si vous prenez du furosémide. Ce médicament peut être utilisé pour traiter :
 - gonflement de certaines parties du corps causé par l'accumulation d'une quantité excessive de liquide
 - certains problèmes cardiaques
 - pression artérielle élevée

Chez les patients âgés souffrant de démence, d'autres médicaments appartenant au même groupe de médicaments que MAR-PALIPÉRIDONE ont également été associés à des effets indésirables, incluant :

- un changement soudain de l'état mental
- faiblesse soudaine ou engourdissement du visage, des bras ou des jambes, en particulier d'un côté du corps
- mauvaise articulation
- problèmes de vision

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

Dysphagie : Dites à votre médecin si vous avez des difficultés à avaler la nourriture ou si vous souffrez d'une dysmotilité œsophagienne (problèmes avec votre œsophage) car il existe un risque de pneumonie causée par l'inhalation d'aliments ou de liquides qui pénètrent dans vos poumons.

Effets sur les nouveau-nés : Vous ne devez pas prendre MAR-PALIPÉRIDONE si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez de devenir enceinte, sauf si vous en avez parlé à votre médecin.

Si vous avez pris MAR-PALIPÉRIDONE à un moment quelconque pendant que vous étiez enceinte ou si vous l'avez pris avant de devenir enceinte, les symptômes suivants peuvent apparaître chez votre nouveau-né :

- tremblements
- raideurs musculaires et / ou faiblesse
- somnolence
- agitation
- problèmes de respiration
- difficulté d'alimentation

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

Dans certains cas, les bébés nés d'une mère qui a pris de la palipéridone pendant sa grossesse ont dû être hospitalisés après avoir présenté des symptômes qui étaient graves.

Conduite et utilisation de machines : Vous ne devez pas conduire et utiliser des machines tant que vous ne savez pas comment vous réagissez à MAR-PALIPÉRIDONE. Certaines personnes ressentent de la somnolence ou présente une vision trouble lorsqu'elles prennent MAR-PALIPÉRIDONE.

Chutes : Des cas de somnolence, de chute de la pression artérielle lorsque l'on se lève d'une position assise ou couchée ainsi que des problèmes de vision et d'élocution ont été rapportés avec l'utilisation de médicaments antipsychotiques. Cela peut entraîner des chutes qui peut causer des fractures ou d'autres blessures liées aux chutes. Certains médicaments, maladies ou conditions peuvent exacerber cela.

Prise de poids : Une prise de poids a été observée chez des patients qui prennent des médicaments

antipsychotiques. Votre médecin pourrait vouloir surveiller votre poids corporel lorsque vous prenez MAR-PALIPÉRIDONE.

Tests sanguins : Votre médecin devrait effectuer des tests sanguins avant que vous ne commenciez à prendre MAL-PALIPÉRIDONE. Il vérifiera votre taux de glycémie et, pour ceux qui présentent certains facteurs de risque, le nombre de globules blancs. Votre médecin doit continuer à vous faire effectuer des tests sanguins tant que vous êtes traité par MAR-PALIPÉRIDONE.

Les effets indésirables graves ou potentiellement mortels suivants ont été rapportés avec des antipsychotiques atypiques similaires tels que MAR-PALIPÉRIDONE :

- **Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) :**
 - changements mentaux tels que : agitation, hallucinations, confusion ou autres changements de l'état mental
 - problèmes de coordination, spasmes musculaires incontrôlés ou contractions musculaires (réflexes hyperactifs)
 - agitation
 - rythme cardiaque élevé ou rapide, pression artérielle élevée ou basse
 - transpiration ou fièvre
 - nausées, vomissements ou diarrhée
 - raideurs musculaires

- **Réactions cutanées graves :** Dans de très rares cas, des réactions cutanées graves ou potentiellement mortelles ont été rapportées. Celles-ci comprennent des problèmes de peau tels que : Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET) et réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS). Les symptômes suivants peuvent être liés à ces réactions cutanées :
 - Mises en garde précoces pour les patients :
 - fièvre
 - éruption cutanée sévère
 - glandes lymphatiques enflées
 - sensation d'avoir la grippe
 - cloques et peau qui pèle pouvant commencer dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et s'étendre à d'autres parties du corps
 - Derniers développements :
 - jaunissement de la peau ou des yeux
 - essoufflement
 - toux sèche
 - douleur ou gêne thoracique
 - soif
 - miction moins fréquente, moins d'urine

Appelez **immédiatement** votre médecin si vous commencez à avoir l'un des symptômes suivants pendant que vous prenez MAR-PALIPÉRIDONE.

Dyskinésie tardive (DT) : Comme d'autres médicaments antipsychotiques, MAR-PALIPÉRIDONE peut provoquer des contractions musculaires potentiellement irréversibles ou des mouvements inhabituels / anormaux du visage, de la langue ou d'autres parties de votre corps.

Augmentation du taux de prolactine : MAR-PALIPÉRIDONE peut augmenter votre taux d'une hormone appelée « prolactine ». Celui-ci est mesuré par un test sanguin. Les symptômes peuvent comprendre :

- Chez les hommes :

- gonflement mammaire
- difficulté à obtenir ou à maintenir une érection ou autre dysfonctionnement sexuel
- Chez les femmes :
 - inconfort mammaire
 - fuites de lait maternel (même si vous n'êtes pas enceinte)
 - absence des règles ou autres problèmes liés au cycle

Si vous présentez des taux élevés de prolactine et une condition appelée hypogonadisme, vous pouvez présenter un risque accru de vous casser un os en raison de l'ostéoporose. Cela se produit chez les hommes et les femmes.

Dites à votre professionnel de santé tous les médicaments que vous prenez, incluant les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec MAR-PALIPÉRIDONE :

- **NE BUVEZ PAS** d'alcool et ne prenez que les médicaments prescrits par votre médecin. Étant donné que MAR-PALIPÉRIDONE agit principalement dans le cerveau, des interférences avec d'autres médicaments qui agissent également sur le cerveau pourraient se produire.
- Valproate (médicaments utilisés pour traiter les crises, la manico-dépression et les migraines)
- Risperidone ou palmitate de palipéridone injectable. La prise de l'un de ces médicaments et de MAR-PALIPÉRIDONE en concomitance peut augmenter la quantité de palipéridone dans votre corps.
- MAR-PALIPÉRIDONE peut vous rendre somnolent ou endormi. Vous devez faire attention lorsque vous prenez ce médicament avec d'autres médicaments qui peuvent également vous rendre somnolent ou endormi.
- Étant donné que MAR-PALIPÉRIDONE peut faire baisser la pression artérielle, il faut faire preuve de prudence lorsque ce médicament est pris avec d'autres médicaments qui font baisser votre pression artérielle.
- Les agonistes de la dopamine, tels que la lévodopa (utilisée pour traiter la maladie de Parkinson), peuvent diminuer l'effet de MAR-PALIPÉRIDONE. MAR-PALIPÉRIDONE peut également affecter comment fonctionne les médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson.
- Il a été démontré que la carbamazépine (utilisée pour traiter les crises) diminue les concentrations de MAR-PALIPÉRIDONE dans votre sang.
- MAR-PALIPÉRIDONE doit être utilisée avec prudence avec les médicaments qui augmentent l'activité du système nerveux central (psychostimulants tels que le méthylphénidate).

Comment prendre MAR-PALIPÉRIDONE :

- **Ne pas mâcher, écraser ou diviser les comprimés.** Avalez les comprimés entiers avec de l'eau ou d'autres liquides. L'enveloppe du comprimé ne doit pas se dissoudre complètement. Vous remarquerez peut-être l'enveloppe dans vos selles. Ceci est normal.
- Prenez / administrez MAR-PALIPÉRIDONE exactement comme indiqué par votre médecin. Il est important que vous continuiez à le prendre / l'administrer même après que les symptômes se soient améliorés ou aient disparu. **NE PAS** changer ou arrêter MAR-PALIPÉRIDONE sans en parler à votre médecin.

Dose habituelle pour les adultes :

Le médecin a choisi la meilleure dose pour vous / le patient dont vous vous occupez. La dose dépendra de :

- autres problèmes de santé que vous ou le patient dont vous vous occupez pouvez avoir
- la façon dont vous ou le patient dont vous vous occupez réagissez au médicament

Dose de départ habituelle : 6 mg une fois par jour (préféablement le matin)

Surdosage :

En cas de surdosage, contactez immédiatement votre professionnel de santé, le service d'urgence de votre hôpital ou le centre antipoison régional, même en cas d'absence de symptômes.

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

- somnolence ou endormissement
- rythme cardiaque rapide
- pression artérielle basse
- rythme cardiaque irrégulier ou autres symptômes d'un rythme cardiaque irrégulier, tels qu'une sensation de tête légère ou des évanouissements
- mouvements inhabituels du visage, du corps, des bras ou des jambes (tels que des tremblements excessifs ou des raideurs musculaires)

Dose oubliée :

Si vous oubliez :

- **une dose :** prenez votre prochaine dose le jour suivant
- **deux doses ou plus :** contactez votre médecin

Quels sont les effets indésirables éventuels lors de l'utilisation de MAR-PALIPÉRIDONE ?

Ceux-ci ne sont pas tous les effets indésirables éventuels que vous pourriez avoir lors de la prise de MAR-PALIPÉRIDONE Si vous présentez un effet indésirable non mentionné ici, contactez votre professionnel de santé.

Les effets indésirables comprennent :

- maux de tête
- se sentir somnolent ou moins vigilant
- symptômes du rhume
- infection des sinus
- difficulté à s'endormir ou à rester endormi
- manie
- irritabilité
- dépression
- anxiété
- rythme cardiaque plus rapide, ralentissement du rythme cardiaque, rythme cardiaque irrégulier
- manque d'énergie
- agitation
- étourdissement
- nez bouché
- chute de la pression artérielle lorsque vous vous levez
- pression artérielle élevée
- mal de ventre
- sécheresse buccale
- démangeaisons

- salivation accrue
- être malade (vomissements)
- diarrhée
- mouvements incontrôlables du visage, des yeux ou du corps
- tremblements
- lenteur des mouvements, raideurs ou spasmes musculaires
 - prise de poids et augmentation de l'appétit
 - infection des voies urinaires
 - avoir l'impression d'avoir la grippe
 - perte de poids
- anémie
- taux élevé de triglycérides sanguins (un lipide)
- cauchemars
- gonflement des jambes ou d'une autre partie du corps, augmentation des transaminases hépatiques dans le sang, éruption cutanée, besoin urgent de bouger certaines parties de votre corps
- évanouissement
- sensation que la pièce tourne
- sensation que votre cœur s'emballé, variation du rythme cardiaque, changements dans le rythme cardiaque
- diminution de la pression artérielle
- diminution du flux sanguin
- muscles rigides, faiblesse musculaire et gonflement des articulations.
- hypoglycémie, diabète ou aggravation du diabète.
 - une hyperglycémie a été rapportée ; consultez votre médecin si vous présentez des symptômes tels qu'une soif excessive ou une miction excessive
- augmentation du taux de cholestérol
- perte de conscience
- rythme cardiaque irrégulier
- raideurs articulaires
- écoulement vaginal
- manque de mouvement des muscles intestinaux qui provoque un blocage (peut se produire dans de très rares cas)
- glaucome (augmentation de la pression dans le globe oculaire), et problèmes avec les mouvements de vos yeux

Étant donné que la palipéridone (l'ingrédient de MAR-PALIPÉRIDONE) est un composé résultant de la dégradation de la rispéridone dans le corps humain, tout effet indésirable qui peut se produire après la prise de rispéridone peut également se produire avec MAR-PALIPÉRIDONE.

Effets indésirables graves et comment les prendre en charge

Symptôme / effet	Parlez avec votre professionnel de santé		Arrêtez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale
	Seulement si grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT Nouvelle constipation ou aggravation de celle-ci		✓	
Dystonie : mouvements de torsion que vous ne pouvez pas contrôler et qui peuvent affecter la posture ou le visage, y compris les yeux, la bouche, la langue ou la mâchoire		✓	
PEU FRÉQUENT Éruption cutanée en soi		✓	

Effets indésirables graves et comment les prendre en charge			
Symptôme / effet	Parlez avec votre professionnel de santé		Arrêtez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale
	Seulement si grave	Dans tous les cas	
Réaction allergique grave : fièvre, difficulté à avaler ou à respirer, essoufflement ; chute de la pression artérielle ; nausées et vomissements ; urticaire ou éruption cutanée ; gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			✓
Convulsions (crises) : perte de conscience accompagnée de tremblements incontrôlables			✓
Dysphagie : difficulté à avaler, ce qui peut entraîner l'entrée de nourriture ou de liquide dans vos poumons		✓	
RARE			
Rhabdomyolyse (dégradation des muscles endommagés) : sensibilité musculaire, faiblesse, urine rouge-brun (couleur thé)			✓
Leucopénie / neutropénie (diminution du nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, maux, douleurs et symptômes ressemblant à ceux de la grippe			✓
Dyskinésie tardive : Contractions musculaires ou mouvements inhabituels / anormaux du visage, de la langue ou d'autres parties du corps		✓	
AVC et accident ischémique transitoire : engourdissement ou faiblesse soudaine du bras, de la jambe ou du visage, en particulier sur un seul côté du corps ; confusion soudaine, difficulté à parler ou à comprendre les autres ; difficulté soudaine à marcher ou perte d'équilibre ou de coordination ; étourdissement soudain ou mal de tête grave sans cause connue			✓
Réactions allergiques graves : les symptômes comprennent : éruption cutanée, gonflement de la gorge, démangeaisons ou difficultés respiratoires. Ceux-ci peuvent être des signes d'une réaction allergique grave			✓
TRÈS RARE			
État de confusion, conscience réduite, forte fièvre ou raideur musculaire prononcée			✓
Changements marqués de la température corporelle (généralement dus à plusieurs facteurs, notamment la chaleur ou le froid extrêmes)			✓
Priapisme : érection durable (pendant plus de 4 heures) ou douloureuse du pénis			✓

Effets indésirables graves et comment les prendre en charge			
Symptôme / effet	Parlez avec votre professionnel de santé		Arrêtez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale
	Seulement si grave	Dans tous les cas	
Caillots sanguins : gonflement, douleur et rougeur dans un bras ou une jambe qui peut être chaud au toucher. Vous pouvez développer des douleurs thoraciques soudaines, des difficultés respiratoires et des palpitations cardiaques.			✓
Catatonie : incapable de bouger ou de réagir lorsque vous êtes éveillé		✓	
FRÉQUENCE INDÉTERMINÉE			
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur sévère à la partie supérieure de l'abdomen, fièvre, rythme cardiaque rapide, nausées, vomissements, abdomen sensible au toucher			✓
Jaunisse : jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée			✓
complications potentiellement mortelles du diabète non contrôlé, telles que essoufflement, confusion et perte de conscience			✓
formation facile de contusions, saignements excessifs		✓	
Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) : raideur ou inflexibilité musculaire prononcée accompagnée d'une forte fièvre, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, transpiration, état de confusion ou conscience réduite			✓
Réactions cutanées graves : fièvre, éruption cutanée grave, gonflement des ganglions lymphatiques, sensation d'avoir la grippe, cloques et peau qui pèle pouvant commencer dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et s'étendre à d'autres parties du corps, peau ou yeux jaunes, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne au niveau de la poitrine, sensation de soif, miction moins fréquente, moins d'urine			✓

Si vous avez un symptôme gênant ou un effet indésirable qui n'est pas indiqué dans cette liste ou qui devient suffisamment grave pour interférer avec vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de santé.

Déclaration des effets indésirables

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- En visitant la page Web sur la Déclaration des Effets Indésirables (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) pour obtenir des informations sur la manière de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par fax ; ou
- Appelez gratuitement le 1-866-234-2345

REMARQUE : Contactez votre professionnel de santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de prendre en charge vos effets indésirables. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas

Conservation :

Conservez MAR-PALIPÉRIDONE

- à une température entre 15 et 30°C, dans son emballage d'origine.
- Protéger de l'humidité.

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

La date d'expiration de MAR-PALIPÉRIDONE est imprimée sur l'emballage. Ne pas utiliser le médicament après cette date.

Si vous voulez plus d'informations au sujet de MAR-PALIPÉRIDONE :

- Parlez avec votre professionnel de santé
- Trouvez la monographie complète du produit qui est préparée à l'intention des professionnels de soins de santé et qui inclut cette Notice de Renseignements Destinés aux Patients en visitant le site web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>) ; le site internet de Marcan Pharmaceuticals Inc. (www.marcanpharma.com), ou en appelant le 1-855-627-2261.

Cette notice a été préparée par Marcan Pharmaceuticals Inc.

2 Gurdwara Road, Suite #112

Ottawa, ON, K2E 1A2

Dernière révision: 03 juin 2021.