

**ANNEXE I**

**RESUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 1,5 mg, comprimé à libération prolongée

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé à libération prolongée contient 1,5 mg de palipéridone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé à libération prolongée.

Comprimés orangé-brun en forme de gélule de 11 mm de longueur sur 5 mm de diamètre, constitués de trois couches portant l'inscription « PAL 1.5 ».

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

INVEGA est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent de 15 ans et plus.

INVEGA est indiqué dans le traitement des symptômes psychotiques ou maniaques des troubles schizo-affectifs chez l'adulte. L'effet sur les symptômes dépressifs n'a pas été démontré.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

##### *Schizophrénie (adultes)*

La posologie recommandée d'INVEGA dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte est de 6 mg une fois par jour, administrée le matin. Une adaptation posologique initiale n'est pas nécessaire. Certains patients peuvent bénéficier de doses plus faibles ou plus élevées dans l'intervalle de doses recommandées allant de 3 mg à 12 mg une fois par jour. L'adaptation posologique, lorsqu'elle est nécessaire, ne doit intervenir qu'après réévaluation clinique. Lorsqu'une augmentation posologique est nécessaire, des paliers de 3 mg par jour sont recommandés et doivent généralement être espacés de plus de 5 jours.

##### *Trouble schizo-affectif (adultes)*

La posologie recommandée d'INVEGA dans le traitement des troubles schizo-affectifs chez l'adulte est de 6 mg une fois par jour, administrée le matin. Une adaptation posologique initiale n'est pas nécessaire. Certains patients peuvent bénéficier de doses plus élevées dans l'intervalle de doses recommandées allant de 6 mg à 12 mg, une fois par jour. L'adaptation posologique, lorsqu'elle est nécessaire, ne doit intervenir qu'après réévaluation clinique. Lorsque des augmentations de posologie sont nécessaires, des augmentations de 3 mg par jour sont recommandées et doivent généralement être espacées de plus de 4 jours. Le maintien de l'efficacité n'a pas été étudié.

##### *Passage à d'autres médicaments antipsychotiques*

Il n'a pas été recueilli systématiquement de données permettant d'établir spécifiquement les modalités de passage des patients traités par INVEGA à d'autres médicaments antipsychotiques. Du fait des différences de profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des divers médicaments antipsychotiques, le suivi par un médecin est nécessaire lorsque le passage à un autre antipsychotique est jugé médicalement justifié.

### *Sujet âgé*

Les recommandations posologiques chez les patients âgés ayant une fonction rénale normale ( $\geq 80$  ml/min) sont identiques à celles des adultes avec fonction rénale normale. Toutefois, certains patients âgés pouvant avoir une fonction rénale diminuée, des adaptations posologiques peuvent être nécessaires en fonction de l'état de la fonction rénale (voir Insuffisance rénale ci-dessous). INVEGA doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés déments ayant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral (voir rubrique 4.4). La sécurité et l'efficacité d'INVEGA chez les patients de plus de 65 ans souffrant de troubles schizo-affectifs n'ont pas été étudiées.

### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. INVEGA n'ayant pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la prudence est recommandée chez ces patients.

### *Insuffisance rénale*

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine  $\geq 50$  et  $< 80$  ml/min), la dose initiale recommandée est de 3 mg une fois par jour. La dose peut être augmentée à 6 mg en une prise par jour en fonction de la réponse clinique et de la tolérance.

Pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine  $\geq 10$  à  $< 50$  ml/min), la dose initiale recommandée d'INVEGA est de 1,5 mg tous les jours, et peut être augmentée à 3 mg une fois par jour après réévaluation clinique. INVEGA n'ayant pas été étudié chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

### *Population pédiatrique*

*Schizophrénie* : La posologie recommandée pour l'instauration d'INVEGA dans le traitement de la schizophrénie chez les adolescents de 15 ans et plus est de 3 mg une fois par jour, administrée le matin.

Adolescents pesant  $< 51$  kg: la dose quotidienne maximale recommandée d'INVEGA est de 6 mg.

Adolescents pesant  $\geq 51$  kg: la dose quotidienne maximale recommandée d'INVEGA est de 12 mg.

L'adaptation posologique, lorsqu'elle est nécessaire, ne doit intervenir qu'après une réévaluation clinique des besoins individuels du patient.

Lorsqu'une augmentation de la dose est nécessaire, des paliers de 3 mg par jour sont recommandés et doivent généralement être espacés de 5 jours ou plus. La sécurité et l'efficacité d'INVEGA chez les adolescents âgés de 12 à 14 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation posologique ne peut être faite. Il n'est pas justifié d'utiliser INVEGA chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

*Troubles schizo-affectifs* : La sécurité et l'efficacité d'INVEGA dans le traitement des troubles schizo-affectifs chez les patients âgés de 12 à 17 ans n'a pas été étudiée ou établie. Il n'est pas justifié d'utiliser INVEGA chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

### *Autres populations particulières*

Aucune adaptation posologique d'INVEGA n'est recommandée du fait du sexe, de l'origine ethnique, ou chez les fumeurs.

### Mode d'administration

INVEGA est destiné à l'administration orale. Il doit être avalé en entier avec une boisson, et ne doit être ni mâché, ni divisé, ni écrasé. La substance active est contenue dans une enveloppe non absorbable destinée à libérer la substance active de façon contrôlée. L'enveloppe du comprimé, ainsi que les composants insolubles du noyau du comprimé, est éliminée de l'organisme, les patients ne

doivent pas s'inquiéter s'ils observent occasionnellement dans leurs selles quelque chose ressemblant à un comprimé.

L'administration d'INVEGA doit être standardisée par rapport à la prise de nourriture (voir rubrique 5.2). Le patient doit être informé de toujours prendre INVEGA à jeun ou de toujours le prendre avec le petit déjeuner et de ne pas alterner administration à jeun et administration avec le petit déjeuner.

#### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active, à la rispéridone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Les patients présentant des troubles schizo-affectifs traités par la palipéridone doivent faire l'objet d'un suivi attentif afin de détecter un éventuel basculement des symptômes maniaques vers des symptômes dépressifs.

##### Intervalle QT

La prudence est nécessaire lorsqu'INVEGA est prescrit à des patients présentant une maladie cardiovasculaire connue ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT, et en cas d'utilisation concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

##### Syndrome malin des neuroleptiques

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN), caractérisé par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité du système nerveux autonome, une altération de la conscience et une élévation des taux sériques de créatine phosphokinase, a été rapporté avec la palipéridone. Des signes cliniques supplémentaires peuvent inclure une myoglobinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Si un patient développe des signes ou des symptômes indicatifs d'un SMN, tous les antipsychotiques, dont INVEGA doivent être arrêtés.

##### Dyskinésie tardive

Les médicaments qui possèdent des propriétés antagonistes dopaminergiques ont été associés à l'induction de dyskinésie tardive caractérisée par des mouvements anormaux involontaires, prédominant au niveau de la langue et/ou du visage. Si les signes et symptômes d'une dyskinésie tardive apparaissent, l'arrêt de tous les antipsychotiques, dont INVEGA doit être envisagé.

##### Leucopénie, neutropénie et agranulocytose

Des cas de leucopénie, neutropénie et agranulocytose ont été rapportés avec les antipsychotiques, dont INVEGA. Une agranulocytose a été très rarement rapportée (< 1/10 000 patients) lors de la surveillance après commercialisation. Les patients ayant des antécédents cliniquement significatifs de faible numération des globules blancs (NGB) ou de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse doivent être surveillés pendant les tous premiers mois de traitement et l'arrêt d'INVEGA doit être considéré au premier signe d'une baisse cliniquement significative de la NGB en l'absence d'autres facteurs causaux. Les patients ayant une neutropénie cliniquement significative doivent être attentivement surveillés pour une fièvre ou d'autres symptômes ou signes d'infection et traités rapidement si de tels symptômes ou signes apparaissent. Les patients ayant une neutropénie sévère (numération absolue de neutrophiles <  $1 \times 10^9/L$ ) doivent arrêter INVEGA et leur NGB doit être suivie jusqu'à rétablissement.

##### Hyperglycémie et diabète

Hyperglycémie, diabète et exacerbation d'un diabète préexistant ont été rapportés au cours du traitement par palipéridone. Dans certains cas, une prise de poids antérieure a été rapportée, ce qui peut être un facteur prédisposant. L'association à une acidocétose a été très rarement rapportée et l'association à un coma diabétique rarement rapportée. Une surveillance clinique appropriée est recommandée conformément aux recommandations relatives aux antipsychotiques. Les symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie, et fatigue) doivent être recherchés chez les

patients traités par antipsychotiques atypiques, y compris INVEGA. Une surveillance régulière doit être effectuée chez les patients diabétiques afin de détecter une aggravation de la glycémie.

#### Prise de poids

Une prise de poids significative a été rapportée avec l'utilisation d'INVEGA. Le poids doit être contrôlé régulièrement.

#### Hyperprolactinémie

Les études sur cultures de tissus suggèrent que la croissance cellulaire dans les tumeurs du sein chez l'Homme peut être stimulée par la prolactine. Bien qu'une association claire avec l'administration d'antipsychotiques n'ait pas été établie à ce jour dans les études cliniques et épidémiologiques, la prudence est recommandée chez les patients présentant des antécédents médicaux significatifs. La palipéridone doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant des tumeurs potentiellement prolactine-dépendantes.

#### Hypotension orthostatique

La palipéridone peut induire une hypotension orthostatique chez certains patients par son activité alpha-bloquante.

Sur la base des données poolées de 3 études, contrôlées versus placebo, sur 6 semaines, à doses fixes réalisées avec INVEGA (3, 6, 9 et 12 mg), une hypotension orthostatique a été rapportée chez 2,5% des sujets traités par INVEGA comparé à 0,8% des patients sous placebo. INVEGA doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue (par exemple, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde ou ischémie, anomalies de la conduction), maladie cérébrovasculaire, ou situation clinique prédisposant à une hypotension (par exemple, déshydratation et hypovolémie).

#### Convulsions

INVEGA doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsions ou d'autres situations cliniques pouvant potentiellement abaisser le seuil épileptogène.

#### Risque d'obstruction gastro-intestinale

INVEGA étant un comprimé non déformable et ne changeant pas significativement de forme au niveau du tractus gastro-intestinal, INVEGA ne doit généralement pas être administré à des patients présentant un rétrécissement gastro-intestinal sévère (pathologique ou iatrogène) ou chez des patients présentant une dysphagie ou ayant des difficultés importantes à avaler des comprimés. De rares cas de symptômes obstructifs ont été rapportés chez des patients ayant des sténoses connues associés à la prise de médicaments sous forme de formulations à libération contrôlée non déformables. Du fait de sa formulation à libération prolongée, INVEGA ne doit être administré que chez des patients pouvant avaler le comprimé en entier.

#### Situations cliniques diminuant le temps de transit gastro-intestinal

Les situations cliniques entraînant une diminution du temps de transit gastro-intestinal, par exemple les situations cliniques associées à une diarrhée chronique sévère, peuvent aboutir à une diminution de l'absorption de la palipéridone.

#### Insuffisance rénale

Les concentrations plasmatiques de palipéridone sont augmentées chez les patients présentant une insuffisance rénale et, de ce fait, une adaptation posologique peut être nécessaire chez certains patients (voir rubriques 4.2 et 5.2). Aucune donnée n'est disponible chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min. La palipéridone ne doit pas être utilisée chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min.

#### Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C). La prudence est recommandée lorsque la palipéridone est utilisée chez ces patients.

### Patients âgés déments

INVEGA n'a pas été étudié chez des patients âgés déments. En conséquence, l'expérience acquise avec la rispéridone est considérée également valable pour la palipéridone.

#### *Mortalité globale*

Dans une méta-analyse portant sur 17 essais cliniques contrôlés, des patients âgés déments traités par d'autres antipsychotiques atypiques, incluant la rispéridone, l'aripiprazole, l'olanzapine, et la quétiapine ont présenté une augmentation du risque de mortalité comparé au placebo. Chez les patients traités par la rispéridone, la mortalité était de 4% comparée à 3,1% par le placebo.

#### *Effets indésirables cérébrovasculaires*

Une augmentation du risque d'événements indésirables cérébrovasculaires d'un facteur 3 a été observée dans des essais cliniques randomisés contrôlés versus placebo réalisés chez des patients déments avec certains antipsychotiques atypiques, incluant la rispéridone, l'aripiprazole et l'olanzapine. Le mécanisme de cette augmentation du risque est inconnu. INVEGA sera utilisé avec prudence chez les patients âgés déments présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

### Maladie de Parkinson et démence à Corps de Lewy

Les prescripteurs doivent évaluer les risques versus les bénéfices de la prescription d'INVEGA chez les patients présentant une maladie de Parkinson ou une démence à Corps de Lewy, ces deux groupes pouvant présenter une augmentation du risque de survenue d'un Syndrome Malin des Neuroleptiques ainsi qu'une sensibilité accrue aux antipsychotiques. Les manifestations de cette hypersensibilité peuvent inclure confusion, obnubilation, instabilité posturale avec chutes fréquentes, en plus des symptômes extrapyramidaux.

### Priapisme

La survenue d'un priapisme a été rapportée avec les médicaments antipsychotiques (dont la rispéridone) ayant des propriétés alpha-bloquantes adrénergiques. Après commercialisation, des cas de priapisme ont également été rapportés avec la palipéridone qui est le métabolite actif de la rispéridone. Les patients doivent donc être informés qu'ils doivent consulter d'urgence un médecin si le priapisme n'a pas disparu au bout de 3 à 4 heures.

### Régulation de la température corporelle

Une altération de la capacité corporelle à diminuer la température corporelle centrale a été rapportée avec les médicaments antipsychotiques. La prudence est recommandée en cas de prescription d'INVEGA à des patients susceptibles d'être exposés à certaines situations pouvant contribuer à une augmentation de la température corporelle centrale, par exemple exercice physique intense, exposition à une température extrême, traitement concomitant par des médicaments ayant une activité anticholinergique ou existence d'une déshydratation.

### Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec les médicaments antipsychotiques. Les patients traités par des antipsychotiques présentant souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tout facteur de risque potentiel de TEV doit être identifié avant et pendant le traitement par INVEGA et des mesures préventives doivent être mises en œuvre.

### Effet antiémétique

Un effet antiémétique a été observé au cours des études précliniques réalisées avec la palipéridone. Cet effet, lorsqu'il survient chez l'homme, peut masquer les signes et symptômes d'un surdosage avec certains médicaments ou certaines situations cliniques telles qu'une occlusion intestinale, un syndrome de Reye et une tumeur cérébrale.

### Population pédiatrique

L'effet sédatif d'INVEGA doit être étroitement surveillé dans cette population. Un changement de l'heure d'administration d'INVEGA peut améliorer l'impact de l'effet sédatif sur le patient.

Etant donné l'impact potentiel d'une hyperprolactinémie prolongée sur la croissance et la maturation sexuelle chez les adolescents, une évaluation clinique régulière de la fonction endocrinienne doit être envisagée, avec notamment un suivi de la taille, du poids, de la maturation sexuelle, un suivi de la fonction menstruelle et des autres effets potentiellement liés à la prolactine.

Pendant le traitement par INVEGA, une recherche régulière de symptôme extrapyramidaux et d'autres troubles des mouvements doit également être réalisée.

Pour les recommandations posologiques spécifiques à la population pédiatrique, voir la rubrique 4.2.

#### Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire

Un syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez des patients traités par des médicaments antagonistes des récepteurs alpha1a-adrénergiques, tels que INVEGA (voir rubrique 4.8).

Le SIHP peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'opération. L'utilisation actuelle ou antérieure de médicaments ayant un effet antagoniste des récepteurs alpha1a-adrénergiques doit être portée à la connaissance du chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention chirurgicale. Le bénéfice potentiel de l'arrêt du traitement par alpha1-bloquant avant l'intervention chirurgicale de la cataracte n'a pas été établi et doit être mis en balance avec le risque d'arrêt du traitement antipsychotique.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

La prudence est recommandée lorsque INVEGA est prescrit concomitamment avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, par exemple les antiarythmiques de Classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) et les antiarythmiques de Classe III (par exemple, amiodarone, sotalol), certains antihistaminiques, certains autres antipsychotiques et certains antipaludéens (par exemple, méfloquine).

#### Effet d'INVEGA sur d'autres médicaments

La palipéridone ne devrait pas entraîner d'interactions pharmacocinétiques cliniquement importantes avec les médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P-450. Les études *in vitro* indiquent que la palipéridone n'est pas un inducteur de l'activité du CYP1A2.

Compte tenu des effets primaires de la palipéridone sur le système nerveux central (voir rubrique 4.8), INVEGA sera utilisé avec prudence en association avec d'autres médicaments agissant au niveau central, par exemple, les anxiolytiques, la majorité des antipsychotiques, les hypnotiques, les opiacés, etc. ou avec l'alcool.

La palipéridone peut antagoniser l'effet de la lévodopa et d'autres agonistes dopaminergiques. Lorsque cette association s'avère nécessaire, en particulier au stade terminal de la maladie de Parkinson, la dose efficace la plus faible des deux traitements doit être prescrite.

Du fait de son potentiel à induire une hypotension orthostatique (voir rubrique 4.4), un effet additif peut être observé lorsqu'INVEGA est administré avec d'autres médicaments ayant ce potentiel, par exemple, autres antipsychotiques, antidépresseurs tricycliques.

La prudence est recommandée lorsque la palipéridone est associée à d'autres médicaments connus pour diminuer le seuil épiléptogène (par exemple, phénothiazines ou butyrophénones, clozapine, tricycliques ou IRSS, tramadol, méfloquine, etc.).

Aucune étude d'interaction entre INVEGA et le lithium n'a été réalisée ; toutefois, une interaction pharmacocinétique est peu probable.

La co-administration d'INVEGA 12 mg une fois par jour avec le divalproex de sodium sous forme de comprimés à libération prolongée (500 mg à 2 000 mg une fois par jour) n'a pas affecté la pharmacocinétique du valproate à l'état d'équilibre. La co-administration d'INVEGA avec le divalproex de sodium sous forme de comprimés à libération prolongée a augmenté l'exposition à la palipéridone (voir ci-dessous).

#### Effet potentiels d'autres médicaments sur INVEGA

Les études *in vitro* indiquent que le CYP2D6 et le CYP3A4 peuvent interférer de façon minime avec le métabolisme de la palipéridone, mais qu'il n'existe pas de données *in vitro* ni *in vivo* indiquant que ces isoenzymes jouent un rôle significatif sur le métabolisme de la palipéridone. L'administration concomitante d'INVEGA avec la paroxétine, un puissant inhibiteur du CYP2D6, n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la palipéridone. Les études *in vitro* ont montré que la palipéridone est un substrat de la glycoprotéine-P (P-gp).

La co-administration d'INVEGA une fois par jour avec de la carbamazépine administrée deux fois par jour à la dose de 200 mg a entraîné une diminution d'environ 37% de la  $C_{max}$  et de l'ASC moyennes de la palipéridone à l'état d'équilibre. Cette diminution est due, pour une large part, à une augmentation de 35% de la clairance rénale de la palipéridone résultant probablement de l'induction de la P-gp rénale par la carbamazépine. Une diminution mineure de la quantité de produit inchangé excrétée dans l'urine suggère qu'il y a peu d'effet sur le métabolisme via le CYP ou sur la biodisponibilité de la palipéridone au cours d'une co-administration avec la carbamazépine. Des diminutions plus importantes des concentrations plasmatiques de palipéridone peuvent survenir avec des doses plus élevées de carbamazépine. Lors de l'initiation de la carbamazépine, la posologie d'INVEGA devra être réévaluée et si nécessaire augmentée. Inversement, lors de l'arrêt de la carbamazépine, la posologie d'INVEGA devra être réévaluée et si nécessaire diminuée. L'induction complète est atteinte en 2 à 3 semaines et après arrêt de l'inducteur l'effet disparaît dans un délai similaire. D'autres médicaments ou produits à base de plantes qui sont des inducteurs, par exemple la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent avoir des effets similaires sur la palipéridone.

Les médicaments modifiant le temps de transit gastro-intestinal peuvent modifier l'absorption de la palipéridone, par exemple, le métoprolamide.

La co-administration d'une dose unique d'INVEGA 12 mg avec le divalproex de sodium sous forme de comprimés à libération prolongée (deux comprimés de 500 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation d'environ 50 % de la  $C_{max}$  et de l'ASC de la palipéridone. Une réduction de la posologie d'INVEGA doit être envisagée lorsque INVEGA est co-administré avec du valproate après évaluation clinique.

#### Utilisation concomitante d'INVEGA avec la rispéridone

L'utilisation concomitante d'INVEGA avec la rispéridone orale n'est pas recommandée car la palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone et l'association des deux peut entraîner une exposition cumulative à la palipéridone.

#### Population pédiatrique

Les études d'interactions ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de la palipéridone pendant la grossesse. La palipéridone n'a pas montré d'effets tératogènes au cours des études chez l'animal, mais d'autres types de toxicité sur la reproduction ont été observés (voir rubrique 5.3). Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont palipéridone) pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque de réactions indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, trouble de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement

surveillés. INVEGA ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf si manifestement nécessaire. Lorsque l'arrêt est nécessaire au cours de la grossesse, il ne doit pas être réalisé de façon soudaine.

#### Allaitement

La palipéridone est excrétée dans le lait maternel en quantités suffisantes pour que des effets sur le nourrisson allaité soient possibles lorsque des doses thérapeutiques sont administrées à la femme au cours de l'allaitement. INVEGA ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

#### Fertilité

Aucun effet pertinent n'a été observé dans les études non cliniques.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

La palipéridone peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines due à des effets potentiels sur le système nerveux et la vision (voir rubrique 4.8). En conséquence, les patients doivent être informés de ne pas conduire ou utiliser de machines jusqu'à ce que leur sensibilité individuelle à INVEGA soit connue.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Adultes

##### *Résumé du profil de sécurité d'emploi*

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques chez l'adulte ont été céphalée, insomnie, sédation/somnolence, parkinsonisme, akathisie, tachycardie, tremblement, dystonie, infection des voies respiratoires supérieures, anxiété, sensation vertigineuse, prise de poids, nausée, agitation, constipation, vomissement, fatigue, dépression, dyspepsie, diarrhée, sécheresse buccale, douleur dentaire, douleur musculo-squelettique, hypertension, asthénie, douleur dorsale, allongement de l'intervalle QT et toux.

Les EI qui sont apparus dose-dépendants incluaient céphalée, sédation/somnolence, parkinsonisme, akathisie, tachycardie, dystonie, sensation vertigineuse, tremblement, infection des voies respiratoires supérieures, dyspepsie, et douleur musculo-squelettique.

Dans les études chez des patients atteints de trouble schizo-affectif, une plus grande proportion de sujets dans le groupe recevant INVEGA dose totale et un traitement concomitant comme un antidépresseur ou un thymorégulateur a présenté des effets indésirables par rapport aux sujets traités en monothérapie par INVEGA.

#### Liste récapitulative des effets indésirables

Les effets suivants sont tous les EI rapportés au cours des essais cliniques et de l'expérience après commercialisation avec la palipéridone par catégorie de fréquence estimée à partir des essais cliniques INVEGA réalisés chez l'adulte. Les termes et fréquences suivants sont utilisés : *très fréquent* ( $\geq 1/10$ ), *fréquent* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *peu fréquent* ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), *rare* ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), *très rare* ( $< 1/10\ 000$ ) et *fréquence indéterminée* (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

| Classes de Systèmes Organes       | Effet indésirable |   |  |   |              |
|-----------------------------------|-------------------|---|--|---|--------------|
|                                   | Fréquence         |   |  |   |              |
|                                   | Très fréquent     | Fréquent  | Peu fréquent   | Rare  | Indéterminée |
| <b>Infections et infestations</b> |                   | bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, infection des voies urinaires, grippe | pneumonie, infection des voies respiratoires, cystite, infection auriculaire, amygdalite | infection oculaire, onychomycose, cellulite, acarodermatite |              |

| Classes de Systèmes Organes                                | Effet indésirable   |  |  |  |                  |
|--|---|--|--|--|------------------|
|  | Fréquence   |  |  |  |                  |
|  | Très fréquent   | Fréquent   | Peu fréquent   | Rare   | Indéterminée     |
| <b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> |   |  | diminution de la numération des globules blancs, thrombocytopenie, anémie, diminution de l'hématocrite   | agranulocytose <sup>c</sup> , neutropénie, augmentation de la numération des éosinophiles  |                  |
| <b>Affections du système immunitaire</b>                   |   |  |  | réaction anaphylactique, hypersensibilité  |                  |
| <b>Affections endocriniennes</b>                           |   |  | hyperprolactinémie <sup>a</sup>  | sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique <sup>c</sup> , présence de glucose dans les urines   |                  |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>          |   | prise de poids, augmentation de l'appétit, perte de poids, diminution de l'appétit                 | diabète <sup>d</sup> , hyperglycémie, augmentation du tour de taille, anorexie, augmentation des triglycérides sanguins  | intoxication à l'eau, acidocétose diabétique <sup>c</sup> , hypoglycémie, polydipsie, augmentation du cholestérol sanguin  | hyperinsulinémie |
| <b>Affections psychiatriques</b>                           | insomnie <sup>c</sup>   | manie, agitation, dépression, anxiété  | trouble du sommeil, état de confusion, diminution de la libido, anorgasmie, nervosité, cauchemar   | émoussement affectif <sup>c</sup>  |                  |
| <b>Affections du système nerveux</b>                       | parkinsonisme <sup>b</sup> , akathisie <sup>b</sup> , sédation/somnolence, céphalée | dystonie <sup>b</sup> , sensation vertigineuse, dyskinésie <sup>b</sup> , tremblement <sup>b</sup> | dyskinésie tardive, convulsion <sup>e</sup> , syncope, hyperactivité, psychomotrice, vertige orthostatique, perturbation de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie | syndrome malin des neuroleptiques, ischémie cérébrale, non réponse aux stimuli <sup>c</sup> , perte de conscience, diminution du niveau de la conscience <sup>c</sup> , coma diabétique <sup>c</sup> , trouble de l'équilibre, coordination anormale, titubation céphalique <sup>c</sup> |                  |
| <b>Affections oculaires</b>                                |   | vision trouble   | photophobie, conjonctivite, sécheresse oculaire  | glaucome, trouble du mouvement oculaire <sup>c</sup> , révélsion oculaire <sup>c</sup> , augmentation du larmoiement, hyperémie oculaire   |                  |
| <b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>            |   |  | vertiges, acouphènes, douleur auriculaire  |  |                  |

| Classes de Systèmes Organes                                   | Effet indésirable |   |   |   |                       |
|---|-------------------|---|---|---|-----------------------|
|   | Fréquence         |   |   |   |                       |
|   | Très fréquent     | Fréquent  | Peu fréquent  | Rare  | Indéterminée          |
| <b>Affections cardiaques</b>                                  |                   | bloc auriculo ventriculaire, trouble de la conduction, allongement de l'intervalle QT, bradycardie, tachycardie                   | arythmie sinusale, électrocardiogramme anormal, palpitations  | fibrillation auriculaire, syndrome de la tachycardie orthostatique posturale <sup>c</sup>   |                       |
| <b>Affections vasculaires</b>                                 |                   | hypotension orthostatique, hypertension   | hypotension   | embolie pulmonaire, thrombose veineuse, ischémie, bouffées de chaleur   |                       |
| <b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> |                   | douleur pharyngolaryngée, toux, congestion nasale   | dyspnée, sifflements, épistaxis   | syndrome d'apnée du sommeil, hyperventilation, pneumonie d'aspiration, congestion des voies respiratoires, dysphonie                      | congestion pulmonaire |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                         |                   | douleur abdominale, gêne abdominale, vomissement, nausée, constipation, diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale, douleur dentaire | gonflement de la langue, gastro-entérite, dysphagie, flatulence   | pancréatite <sup>c</sup> , occlusion intestinale, iléus, incontinence fécale, fécalome <sup>c</sup> , chéilite                            |                       |
| <b>Affections hépatobiliaires</b>                             |                   | augmentation des transaminases  | augmentation des gamma-glutamyltransférases, augmentation des enzymes hépatiques  | jaunisse  |                       |
| <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>          |                   | prurit, rash  | urticaire, alopécie, eczéma, acné   | angioedème, toxidermie <sup>c</sup> , hyperkératose, sécheresse cutanée, érythème, dyschromie cutanée, dermatite séborrhéique, pellicules |                       |
| <b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>        |                   | douleur musculo-squelettique, douleur dorsale, arthralgie   | augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, spasmes musculaires, raideur articulaire, tuméfaction articulaire, faiblesse musculaire, douleur au niveau du cou | rhabdomyolyse <sup>c</sup> , posture anormale <sup>c</sup>  |                       |
| <b>Affections du rein et des voies urinaires</b>              |                   |   | incontinence urinaire, pollakiurie, rétention urinaire, dysurie   |   |                       |

| Classes de Systèmes Organes   | Effet indésirable |                            |   |   |              |
|---|-------------------|----------------------------|---|---|--------------|
|   | Fréquence         |                            |   |   |              |
|   | Très fréquent     | Fréquent                   | Peu fréquent  | Rare  | Indéterminée |
| <b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b>           |                   |                            |   | syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir rubrique 4.6) <sup>c</sup>   |              |
| <b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>            |                   | aménorrhée                 | dysfonctionnement érectile, trouble de l'éjaculation, trouble menstruel <sup>e</sup> , galactorrhée, dysfonction sexuelle, douleur mammaire, gêne mammaire        | priapisme <sup>c</sup> , menstruation retardée <sup>c</sup> , gynécomastie, engorgement mammaire, accroissement mammaire <sup>c</sup> , écoulement mammaire, écoulement vaginal |              |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>      |                   | pyrexie, asthénie, fatigue | œdème de la face, œdème <sup>e</sup> , frissons, augmentation de la température corporelle, démarche anormale, soif, douleur thoracique, gêne thoracique, malaise | hypothermie <sup>c</sup> , diminution de la température corporelle <sup>c</sup> , syndrome de sevrage médicamenteux <sup>c</sup> , induration <sup>c</sup>                      |              |
| <b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b> |                   |                            | chute   |   |              |

<sup>a</sup> Se référer à « Hyperprolactinémie » ci-dessous.

<sup>b</sup> Se référer à « Symptômes extrapyramidaux » ci-dessous

<sup>c</sup> Non observé lors des études cliniques INVEGA mais observé dans l'environnement post-commercialisation avec la palipéridone.

<sup>d</sup> Dans les essais pivots contrôlés versus placebo, un diabète a été rapporté chez 0,05 % des sujets traités par INVEGA comparé à un taux de 0 % dans le groupe placebo. L'incidence globale de tous les essais cliniques était de 0,14 % chez les sujets traités par INVEGA.

<sup>e</sup> **L'insomnie inclut** : insomnie initiale, insomnie du milieu de la nuit ; **la convulsion inclut** : crise de Grand mal ; **l'œdème inclut** : œdème généralisé, œdème périphérique, œdème qui prend le godet ; **les troubles menstruels incluent** : menstruation irrégulière, oligoménorrhée.

#### Effets indésirables observés avec les formulations à base de rispéridone

La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone, par conséquent, les profils des effets indésirables de ces composés (incluant les deux formulations orale et injectable) s'appliquent l'un à l'autre. En plus des effets indésirables ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été observés lors de l'utilisation de produits à base de rispéridone et peuvent être attendus avec INVEGA.

**Affections du système nerveux**: trouble cérébrovasculaire

**Affections oculaires**: syndrome de l'iris hypotonique (peropératoire)

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

#### Description de certains effets indésirables

##### *Symptômes extrapyramidaux (SEP)*

Dans les essais cliniques dans la schizophrénie, il n'a pas été observé de différence entre le placebo et les doses de 3 et 6 mg d'INVEGA. Un effet dose-dépendant a été observé pour les SEP aux 2 doses les plus élevées d'INVEGA (9 et 12 mg). Dans les études dans les troubles schizo-affectifs, l'incidence des SEP a été observée à un taux plus élevé dans tous les groupes de doses par rapport au placebo, sans corrélation claire avec la dose.

Les symptômes extrapyramidaux incluaient une analyse poolée des termes suivants : parkinsonisme (incluant hypersécrétion salivaire, raideur musculosquelettique, parkinsonisme, salivation, phénomène de la roue dentée, bradykinésie, hypokinésie, faciès figé, tension musculaire, akinésie, rigidité de la nuque, rigidité musculaire, démarche parkinsonienne et réflexe palpébral anormal, tremblement parkinsonien de repos), akathisie (incluant akathisie, impatience, hyperkinésie et syndrome des jambes sans repos), dyskinésie (dyskinésie, contractions musculaires, choréoathétose, athétose et myoclonie), dystonie (incluant dystonie, hypertonie, torticolis, contractions musculaires involontaires, contracture musculaire, blépharospasme, oculogyration, paralysie de la langue, spasme facial, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, spasme oropharyngé, pleurothotonus, spasme de la langue et trismus) et tremblement. Il est à noter qu'un spectre plus large de symptômes sont inclus, qui n'ont pas nécessairement une origine extrapyramidale.

#### *Prise de poids*

Dans les essais cliniques dans la schizophrénie, les pourcentages de patients atteignant le critère de prise de poids  $\geq 7\%$  ont été comparés, montrant une incidence comparable de prise de poids pour INVEGA aux doses de 3 mg et 6 mg par rapport au placebo, et une incidence plus élevée de prise de poids pour INVEGA à 9 mg et 12 mg par rapport au placebo.

Dans les essais cliniques dans les troubles schizo-affectifs, un pourcentage plus élevé de patients traités par INVEGA (5%) a présenté une prise de poids  $\geq 7\%$  par rapport au groupe placebo (1%). Dans l'étude portant sur deux groupes de doses (voir rubrique 5.1), la prise de poids  $\geq 7\%$  était de 3% dans le groupe à la dose la plus faible (3–6 mg), de 7% dans le groupe à la dose la plus élevée (9–12 mg) et de 1% dans le groupe placebo.

#### *Hyperprolactinémie*

Dans les essais cliniques dans la schizophrénie, des augmentations de la prolactine sérique ont été observées avec INVEGA chez 67% des sujets. Des effets indésirables pouvant suggérer une augmentation du taux de prolactine (par exemple, aménorrhée, galactorrhée, troubles menstruels, gynécomastie) ont été rapportés au total chez 2% des sujets. Les augmentations maximales moyennes des concentrations sériques de prolactine ont généralement été observées au Jour 15 du traitement, mais restaient au dessus des valeurs initiales à la fin de l'étude.

#### Effets de classe

Un allongement du QT, des arythmies ventriculaires (fibrillations ventriculaires, tachycardies ventriculaires), une mort subite inexplicée, un arrêt cardiaque et des torsades de pointes peuvent survenir avec les antipsychotiques. Des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires ainsi que de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les antipsychotiques - Fréquence inconnue.

La palipéridone est un métabolite actif de la rispéridone. Le profil de tolérance de la rispéridone peut être pertinent.

#### Sujet âgé

Dans une étude réalisée chez des sujets âgés schizophrènes, le profil de sécurité était similaire à celui observé chez des sujets non âgés. INVEGA n'a pas été étudié chez les sujets âgés déments. Dans des essais cliniques avec certains autres antipsychotiques atypiques, une augmentation des risques de décès et d'accidents cérébrovasculaires a été rapportée (voir rubrique 4.4).

#### Population pédiatrique

##### *Résumé du profil de sécurité d'emploi*

Dans une étude clinique à court terme et deux études à plus long terme avec la palipéridone orale en comprimé à libération prolongée conduite chez des adolescents de 12 ans et plus souffrant de schizophrénie, le profil de sécurité général était similaire à celui observé chez l'adulte. Dans la population poolée des adolescents souffrant de schizophrénie (12 ans et plus, N=545) exposés à INVEGA, la fréquence et le type d'effets indésirables étaient similaires à ceux observés chez l'adulte, à l'exception des EI suivants, qui ont été rapportés plus fréquemment chez les adolescents que chez les

adultes recevant INVEGA (et plus fréquemment qu'avec le placebo) : sédation/somnolence, parkinsonisme, prise de poids, infection des voies respiratoires supérieures, akathisie et tremblements ont été rapportés très fréquemment ( $\geq 1/10$ ) chez les adolescents ; douleurs abdominales, galactorrhée, gynécomastie, acné, dysarthrie, gastroentérite, épistaxis, infection auriculaire, augmentation des triglycérides sanguins, et vertiges ont été rapportés fréquemment ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) chez les adolescents.

#### *Symptômes extrapyramidaux (SEP)*

Dans l'étude à court terme contrôlée versus placebo réalisée à dose fixe chez l'adolescent, l'incidence des SEP était supérieure quelle que soit la dose d'INVEGA par rapport à celle obtenue sous placebo, avec une fréquence accrue aux plus fortes doses d'INVEGA. Dans toutes les études réalisées chez l'adolescent, les SEP étaient plus fréquents chez les adolescents que chez les adultes quelle que soit la dose d'INVEGA.

#### *Prise de poids*

Dans l'étude à court terme contrôlée versus placebo réalisée à dose fixe chez l'adolescent, le pourcentage de sujets ayant présenté une prise de poids  $\geq 7\%$  était plus important chez les sujets traités par INVEGA (6-19% selon la dose) par rapport aux sujets ayant reçu le placebo (2%). Il n'y a pas de relation dose-effet claire. Dans l'étude à long terme réalisée sur 2 ans, les sujets ayant été exposés à INVEGA durant l'étude en double aveugle et en ouvert, une prise de poids modérée (4,9 kg) a été rapportée.

Chez les adolescents, la prise de poids doit être évaluée par rapport à la croissance pondérale normale attendue.

#### *Prolactine*

Dans l'étude réalisée sur une durée allant jusqu'à 2 ans avec INVEGA en ouvert chez des adolescents souffrant de schizophrénie, l'incidence d'une élévation du niveau sérique de prolactine était de 48 % chez les femmes et de 60 % chez les hommes. Les effets indésirables suggérant une augmentation du taux de prolactine (par exemple, aménorrhée, galactorrhée, troubles menstruels, gynécomastie) ont été rapportés chez 9,3 % de l'ensemble des sujets.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

En général, les signes et symptômes attendus sont ceux résultant d'une exacerbation des effets pharmacologiques connus de la palipéridone, à savoir somnolence et sédation, tachycardie et hypotension, allongement de l'intervalle QT et effets extrapyramidaux. Des torsades de pointes et des fibrillations ventriculaires ont été rapportées en relation avec un surdosage. En cas de surdosage aigu, l'implication possible de plusieurs médicaments doit être prise en compte.

La forme à libération prolongée doit être prise en compte dans l'évaluation des besoins en traitement et du rétablissement. Il n'existe pas d'antidote spécifique à la palipéridone. Des mesures générales de maintien des fonctions vitales doivent être mises en place. Établir et maintenir l'accès aux voies aériennes supérieures et assurer une oxygénation et une ventilation adéquates. Le suivi cardiovasculaire doit débuter immédiatement et doit inclure un suivi électrocardiographique en continu pour détecter d'éventuelles arythmies. Une hypotension et un collapsus circulatoire doivent être traités par des mesures appropriées telles que perfusion intraveineuse de fluides et/ou d'agents sympathomimétiques. Un lavage gastrique (après intubation si le patient est inconscient) et une administration de charbon actif en même temps qu'un laxatif doivent être envisagés. En cas de symptômes extrapyramidaux sévères, des agents anticholinergiques doivent être administrés. Une supervision et un suivi rapprochés doivent être poursuivis jusqu'au rétablissement du patient.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psycholeptiques, autres antipsychotiques code ATC: N05AX13.

INVEGA contient un mélange racémique de palipéridone (+) et (-).

#### Mécanisme d'action

La palipéridone est un agent sélectif bloquant les effets des monoamines, dont les propriétés pharmacologiques sont différentes de celles des neuroleptiques conventionnels. La palipéridone se lie fortement aux récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> et dopaminergiques D<sub>2</sub>. La palipéridone bloque également les récepteurs alpha1-adrénrgiques et bloque, à un moindre degré, les récepteurs histaminergiques H<sub>1</sub> et alpha2-adrénrgiques. L'activité pharmacologique des énantiomères (+) et (-) de la palipéridone est qualitativement et quantitativement comparable.

La palipéridone ne se lie pas aux récepteurs cholinergiques. Même si la palipéridone est un puissant antagoniste D<sub>2</sub>, qui est considéré comme responsable de l'effet bénéfique sur les symptômes positifs de la schizophrénie, elle entraîne moins de catalepsie et diminue à un moindre degré les fonctions motrices que les neuroleptiques conventionnels. L'antagonisme sérotoninergique central dominant peut diminuer la capacité de la palipéridone à induire des effets indésirables extrapyramidaux.

#### Efficacité clinique

##### *Schizophrénie*

L'efficacité d'INVEGA dans le traitement de la schizophrénie a été établie au cours de 3 études multicentriques, contrôlées versus placebo, en double aveugle, de 6 semaines, chez des sujets répondant aux critères du DSM-IV de la schizophrénie. Les doses d'INVEGA, variables selon les 3 études, allaient de 3 à 15 mg une fois par jour. Le critère primaire d'efficacité a été défini comme la diminution des scores totaux à l'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) comme indiqué dans le tableau ci-dessous. L'échelle PANSS est un inventaire validé de plusieurs items portant sur cinq facteurs afin d'évaluer : les symptômes positifs, les symptômes négatifs, les pensées désorganisées, l'excitation/l'hostilité incontrôlée et l'anxiété/la dépression. Toutes les doses d'INVEGA testées se sont différenciées du placebo au jour 4 (p<0,05). Les critères secondaires prédéfinis incluaient l'échelle PSP (Personal and Social Performance) et l'échelle CGI-S (Clinical Global Impression-Severity). Dans chacune des 3 études, INVEGA était supérieur au placebo sur la PSP et la CGI-S. L'efficacité a également été évaluée en calculant la réponse au traitement (définie comme une diminution du score total à l'échelle PANSS ≥ 30%) en tant que critère d'évaluation secondaire.

| Études sur la schizophrénie : Score total à l'échelle Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) pour la schizophrénie – Variations entre l'état initial et la dernière évaluation - Données en LOCF dans les études R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, et R076477-SCH-305 : Analyse en intention de traiter |              |                |                |                |                 |
|---|--------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
|   | Placebo      | INVEGA<br>3 mg | INVEGA<br>6 mg | INVEGA<br>9 mg | INVEGA<br>12 mg |
| <b>R076477-SCH-303</b>  | (N=126)      |                | (N=123)        | (N=122)        | (N=129)         |
| Moyenne à la ligne de base (ET)   | 94,1 (10,74) |                | 94,3 (10,48)   | 93,2 (11,90)   | 94,6 (10,98)    |
| Variation moyenne (ET)  | -4,1 (23,16) |                | -17,9 (22,23)  | -17,2 (20,23)  | -23,3 (20,12)   |
| Valeur de p (vs. placebo)   |              |                | <0,001         | <0,001         | <0,001          |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)   |              |                | -13,7 (2,63)   | -13,5 (2,63)   | -18,9 (2,60)    |
| <b>R076477-SCH-304</b>  | (N=105)      |                | (N=111)        |                | (N=111)         |
| Moyenne à la ligne de base (ET)   | 93,6 (11,71) |                | 92,3 (11,96)   |                | 94,1 (11,42)    |
| Variation moyenne (ET)  | -8,0 (21,48) |                | -15,7 (18,89)  |                | -17,5 (19,83)   |
| Valeur de p (vs. placebo)   |              |                | 0,006          |                | <0,001          |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)   |              |                | -7,0 (2,36)    |                | -8,5 (2,35)     |

|   |              |               |  |               |  |
|---|--------------|---------------|--|---------------|--|
| <b>R076477-SCH-305</b>                      | (N=120)      | (N=123)       |  | (N=123)       |  |
| Moyenne à la ligne de base (ET)             | 93,9 (12,66) | 91,6 (12,19)  |  | 93,9 (13,20)  |  |
| Variation moyenne (ET)                      | -2,8 (20,89) | -15,0 (19,61) |  | -16,3 (21,81) |  |
| Valeur de p (vs. placebo)                   |              | <0,001        |  | <0,001        |  |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES) |              | -11,6 (2,35)  |  | -12,9 (2,34)  |  |

Note : Les variations négatives des scores correspondent à une amélioration. Dans les 3 études, un contrôle actif (olanzapine à la dose de 10 mg) était inclus. LOCF – last observation carried forward (Dernière observation rapportée). La version 1–7 de la PANSS a été utilisée. Une dose de 15 mg était également incluse dans l'étude R076477-SCH-305, mais les résultats ne sont pas présentés car cette dose est supérieure à la dose journalière maximale recommandée de 12 mg.

| Études sur la schizophrénie : Proportion de patients répondeurs lors de la dernière évaluation. |           |                |                |                |                 |
|---|-----------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| Études R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, et R076477-SCH-305 : Analyse en intention de traiter   |           |                |                |                |                 |
|   | Placebo   | INVEGA<br>3 mg | INVEGA<br>6 mg | INVEGA<br>9 mg | INVEGA<br>12 mg |
| <b>R076477-SCH-303</b>  |           |                |                |                |                 |
| N   | 126       |                | 123            | 122            | 129             |
| Répondeur, n (%)  | 38 (30,2) |                | 69 (56,1)      | 62 (50,8)      | 79 (61,2)       |
| Non-répondeur, n (%)  | 88 (69,8) |                | 54 (43,9)      | 60 (49,2)      | 50 (38,8)       |
| Valeur de p (vs placebo)  | --        |                | <0,001         | 0,001          | <0,001          |
| <b>R076477-SCH-304</b>  |           |                |                |                |                 |
| N   | 105       |                | 110            |                | 111             |
| Répondeur, n (%)  | 36 (34,3) |                | 55 (50,0)      |                | 57 (51,4)       |
| Non-répondeur, n (%)  | 69 (65,7) |                | 55 (50,0)      |                | 54 (48,6)       |
| Valeur de p (vs placebo)  | --        |                | 0,025          |                | 0,012           |
| <b>R076477-SCH-305</b>  |           |                |                |                |                 |
| N   | 120       | 123            |                | 123            |                 |
| Répondeur, n (%)  | 22 (18,3) | 49 (39,8)      |                | 56 (45,5)      |                 |
| Non-répondeur, n (%)  | 98 (81,7) | 74 (60,2)      |                | 67 (54,5)      |                 |
| Valeur de p (vs placebo)  | --        | 0,001          |                | <0,001         |                 |

Dans un essai long terme conçu pour évaluer le maintien de l'effet, INVEGA était significativement plus efficace que le placebo sur le maintien du contrôle des symptômes et pour retarder la survenue des rechutes de la schizophrénie. Après avoir été traités pour un épisode aigu pendant 6 semaines et avoir été stabilisés pendant 8 semaines supplémentaires par INVEGA (à des doses allant de 3 à 15 mg une fois par jour), les patients étaient ensuite randomisés en double aveugle afin soit de continuer avec INVEGA ou soit avec le placebo jusqu'à survenue d'une rechute des symptômes de la schizophrénie. L'essai a été arrêté prématurément pour des raisons d'efficacité en montrant un délai avant rechute significativement plus long avec INVEGA comparé au placebo (p=0,0053).

#### *Troubles schizo-affectifs*

L'efficacité d'INVEGA dans le traitement aigu des symptômes psychotiques ou maniaques des troubles schizo-affectifs a été établie dans deux essais de six semaines contrôlés versus placebo chez des patients adultes non âgés. Les patients recrutés 1) répondaient aux critères DSM-IV des troubles schizo-affectifs, confirmés par l'entrevue clinique structurée pour les troubles DSM-IV, 2) présentaient un score total d'au moins 60 sur l'échelle Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), et 3) présentaient d'importants symptômes thymiques, confirmés par un score d'au moins 16 sur l'échelle Young Mania Rating Scale (YMRS) et/ou sur l'échelle Hamilton Depression Rating Scale 21 (HAM-D 21). La population étudiée incluait des patients présentant un trouble schizo-affectif de type bipolaire et dépressif. Dans l'un de ces essais, l'efficacité a été évaluée chez 211 patients ayant reçu des doses flexibles d'INVEGA (3-12 mg une fois par jour). Dans l'autre étude, l'efficacité a été évaluée chez 203 patients ayant reçu l'une des deux posologies d'INVEGA : 6 mg avec la possibilité de réduire à 3 mg (n = 105) ou 12 mg avec la possibilité de réduire à 9 mg (n = 98) une fois par jour. Ces deux études incluaient des patients ayant reçu INVEGA soit en monothérapie soit en association à des thymorégulateurs et/ou des antidépresseurs. La prise s'effectuait le matin en dehors ou au cours des repas. L'efficacité a été évaluée en utilisant l'échelle PANSS.

Le groupe INVEGA de l'étude à dose flexible (entre 3 et 12 mg/jour, soit une dose modale moyenne de 8,6 mg/jour) et le groupe à la dose la plus élevée d'INVEGA dans l'étude à 2 posologies (12 mg/jour avec la possibilité de réduire à 9 mg/jour) ont tous deux été supérieurs au placebo sur l'échelle PANSS à 6 semaines. Dans le groupe à la dose la plus faible dans l'étude à 2 posologies (6 mg/jour avec la possibilité de réduire à 3 mg/jour), INVEGA n'a pas été significativement différent du placebo selon l'échelle PANSS. Seul un petit nombre de sujets a reçu une dose de 3 mg dans les deux études et l'efficacité de cette posologie n'a pas pu être établie. Une amélioration statistiquement significative des symptômes maniaques, mesurée à l'aide des échelles HAM-D 21 et YMRS (secondes échelles d'efficacité), a été observée chez les patients de l'étude à dose flexible et chez ceux ayant reçu INVEGA à la dose la plus élevée dans la seconde étude. L'efficacité sur les symptômes dépressifs dans les troubles schizo-affectifs et le maintien de l'efficacité n'ont pas été étudiés.

D'après les résultats des deux études (données poolées des études), INVEGA a amélioré les symptômes psychotiques et maniaques des troubles schizo-affectifs à la fin de l'étude par rapport au placebo, lorsqu'administré en monothérapie ou en association avec des thymorégulateurs et/ou des antidépresseurs. Cependant, dans l'ensemble, l'ampleur de l'effet observé en ce qui concerne la PANSS et YMRS en monothérapie, était supérieure à celle observée en association avec des thymorégulateurs et/ou des antidépresseurs. Par ailleurs, dans la population poolée, l'efficacité d'INVEGA n'a pas pu être constatée chez les patients recevant de manière concomitante des thymorégulateurs et des antidépresseurs pour leurs symptômes psychotiques. Toutefois la taille de cette population était faible (30 réponders pour le groupe recevant la palipéridone et 20 réponders pour le groupe recevant le placebo). En outre, dans la population en intention de traiter de l'étude SCA-3001, l'efficacité sur les symptômes psychotiques mesurée par l'échelle PANSS était clairement moins prononcée et n'a pas atteint la significativité statistique pour les patients recevant de manière concomitante des thymorégulateurs et/ou des antidépresseurs. L'efficacité d'INVEGA sur les symptômes dépressifs n'a pas été démontrée.

L'examen des sous-groupes de population n'a pas révélé de preuve de réponse différentielle selon le sexe, l'âge ou la région géographique. Les données étaient insuffisantes pour étudier les effets différentiels selon l'origine ethnique. L'efficacité a également été évaluée en calculant la réponse au traitement (définie comme une diminution du score total à l'échelle PANSS  $\geq$  30% et un score CGI-C  $\leq$  2) en tant que critère d'évaluation secondaire.

| Études des troubles schizo-affectifs : Paramètre d'efficacité primaire, Variation du score total sur l'échelle PANSS par rapport à l'état initial dans les études R076477-SCA-3001 et R076477-SCA-3002 : Analyse en intention de traiter |              |                                   |                                    |                                      |
|--|--------------|-----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
|  | Placebo      | INVEGA<br>Faible dose<br>(3-6 mg) | INVEGA<br>Dose élevée<br>(9-12 mg) | INVEGA<br>Dose flexible<br>(3-12 mg) |
| <b>R076477-SCA-3001</b>  | (N=107)      | (N=105)                           | (N=98)                             |                                      |
| Moyenne à la ligne de base (ET)  | 91,6 (12,5)  | 95,9 (13,0)                       | 92,7 (12,6)                        |                                      |
| Variation moyenne (ET)   | -21,7 (21,4) | -27,4 (22,1)                      | -30,6 (19,1)                       |                                      |
| Valeur de p (vs. placebo)  |              | 0,187                             | 0,003                              |                                      |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)  |              | -3,6 (2,7)                        | -8,3 (2,8)                         |                                      |
| <b>R076477-SCA-3002</b>  | (N=93)       |                                   |                                    | (N=211)                              |
| Moyenne à la ligne de base (ET)  | 91,7 (12,1)  |                                   |                                    | 92,3 (13,5)                          |
| Variation moyenne (ET)   | -10,8 (18,7) |                                   |                                    | -20,0 (20,23)                        |
| Valeur de p (vs. placebo)  |              |                                   |                                    | <0,001                               |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)  |              |                                   |                                    | -13,5 (2,63)                         |

Note : Les variations négatives des scores correspondent à une amélioration. LOCF = last observation carried forward (Dernière observation rapportée).

| Études des troubles schizo-affectifs : Paramètre d'efficacité secondaire, Proportion de patients répondeurs lors de la dernière observation rapportée (LOCF): Études R076477-SCA-3001 et R076477-SCA-3002 : Analyse en intention de traiter |           |                                   |                                    |                                      |
|---|-----------|-----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
|   | Placebo   | INVEGA<br>Faible dose<br>(3-6 mg) | INVEGA<br>Dose élevée<br>(9-12 mg) | INVEGA<br>Dose flexible<br>(3-12 mg) |
| <b>R076477-SCA-3001</b>   |           |                                   |                                    |                                      |
| N   | 107       | 104                               | 98                                 |                                      |
| Répondeur, n (%)  | 43 (40,2) | 59 (56,7)                         | 61 (62,2)                          |                                      |
| Non-répondeur, n (%)  | 64 (59,8) | 45 (43,3)                         | 37 (37,8)                          |                                      |
| Valeur de p (vs. placebo)   | --        | 0,008                             | 0,001                              |                                      |
| <b>R076477-SCA-3002</b>   |           |                                   |                                    |                                      |
| N   | 93        |                                   |                                    | 210                                  |
| Répondeur, n (%)  | 26 (28,0) |                                   |                                    | 85 (40,5)                            |
| Non-répondeur, n (%)  | 67 (72,0) |                                   |                                    | 125 (59,5)                           |
| Valeur de p (vs. placebo)   | --        |                                   |                                    | 0,046                                |
| Réponse définie comme une diminution du score total initial à l'échelle PANSS $\geq$ 30% et un score CGI-C $\leq$ 2   |           |                                   |                                    |                                      |

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec INVEGA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des troubles schizo-affectifs. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

### L'efficacité d'INVEGA dans le traitement de la schizophrénie chez les adolescents entre 12 et 14 ans n'a pas été établie.

L'efficacité d'INVEGA chez les patients adolescents souffrant de schizophrénie (INVEGA N = 149, placebo N = 51) a été étudiée dans une étude de 6 semaines, randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo, à des doses fixes adaptées en fonction du poids, avec un intervalle de dose allant de 1,5 mg/jour à 12 mg/jour. Les sujets étaient âgés de 12 à 17 ans et répondaient aux critères du DSM-IV de la schizophrénie. L'efficacité a été évaluée en utilisant l'échelle PANSS. L'étude a démontré l'efficacité d'INVEGA dans le groupe de dose intermédiaire chez les adolescents souffrant de schizophrénie. Secondairement, l'analyse des doses a démontré l'efficacité des doses de 3 mg, 6 mg et 12 mg en une prise quotidienne.

| Etude chez l'adolescent schizophrène: R076477-PSZ-3001: 6 semaines, dose fixe, contrôlée par placebo<br>Analyse en Intention de Traiter. Critère de jugement : Proportion de patients répondeurs lors de la dernière observation rapportée (LOCF) par rapport à l'état initial. |                     |   |   |   |
|---|---------------------|---|---|---|
|   | Placebo<br><br>N=51 | INVEGA<br>Faible dose<br>1,5 mg<br>N=54 | INVEGA<br>Dose<br>intermédiaire<br>3 ou 6 mg*<br>N=48 | INVEGA<br>Dose élevée<br>6 or 12 mg**<br>N=47 |
| <b>Variation du score PANSS</b>   |                     |   |   |   |
| Moyenne à la ligne de base (ET)   | 90.6 (12.13)        | 91.6 (12.54)                            | 90.6 (14.01)  | 91.5 (13.86)                                  |
| Variation moyenne (ET)  | -7.9 (20.15)        | -9.8 (16.31)                            | -17.3 (14.33)   | -13.8 (15.74)                                 |
| Valeur de p (vs. placebo)   |                     | 0.508                                   | 0.006   | 0.086   |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)   |                     | -2.1 (3.17)                             | -10.1 (3.27)  | -6.6 (3.29)                                   |
| <b>Etude des répondeurs</b>   |                     |   |   |   |
| Répondeur, n (%)  | 17 (33.3)           | 21 (38.9)                               | 31 (64.6)   | 24 (51.1)                                     |
| Non-répondeur, n (%)  | 34 (66.7)           | 33 (61.1)                               | 17 (35.4)   | 23 (48.9)                                     |
| P value (vs. Placebo)   |                     | 0.479                                   | 0.001   | 0.043   |
| Réponse définie comme une diminution du score total initial à l'échelle PANSS $\geq$ 20%<br>Note: Les variations négatives des scores correspondent à une amélioration. LOCF = last observation carried forward (Dernière observation rapportée).                               |                     |   |   |   |

\*Groupe à dose intermédiaire: 3 mg pour les sujets < 51 kg, 6 mg pour les sujets  $\geq$  51 kg

\*\*Groupe à dose élevée: 6 mg pour les sujets < 51 kg, 12 mg pour les sujets  $\geq$  51 kg

L'efficacité d'INVEGA à dose flexible entre 3 mg/jour et 9 mg/jour chez les patients adolescents (12 ans et plus) souffrant de schizophrénie (INVEGA N = 112, aripiprazole N = 114) a également été évaluée dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, et qui incluait une phase aiguë de 8 semaines en double aveugle et une phase de maintenance de 18 semaines en double aveugle. La variation du score PANSS total, entre l'état initial et les semaines 8 et 26 était numériquement comparable entre les groupes de traitement par INVEGA et aripiprazole. De plus, la différence entre le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration du score totale PANSS  $\geq 20\%$  à la semaine 26 était numériquement comparable entre les 2 groupes de traitement.

| Etude chez l'adolescent schizophrène: R076477-PSZ-3003: 26 semaines, dose flexible, contrôlée par rapport à un comparateur actif. Analyse en Intention de Traiter. Critère de jugement : Proportion de patients répondeurs lors de la dernière observation rapportée (LOCF) par rapport à l'état initial. |                           |                                  |
|---|---------------------------|----------------------------------|
|   | INVEGA<br>3-9 mg<br>N=112 | Aripiprazole<br>5-15 mg<br>N=114 |
| <b>Variation du score PANSS à 8 semaines en phase aiguë</b>   |                           |                                  |
| Moyenne à la ligne de base (ET)   | 89.6 (12.22)              | 92.0 (12.09)                     |
| Variation moyenne (ET)  | -19.3 (13.80)             | -19.8 (14.56)                    |
| Valeur de p (vs. aripiprazole)  | 0.935                     |                                  |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)   | 0.1 (1.83)                |                                  |
| <b>Variation du score PANSS à 26 semaines</b>   |                           |                                  |
| Moyenne à la ligne de base (ET)   | 89.6 (12.22)              | 92.0 (12.09)                     |
| Variation moyenne (ET)  | -25.6 (16.88)             | -26.8 (18.82)                    |
| Valeur de p (vs. aripiprazole)  | 0.877                     |                                  |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)   | -0.3 (2.20)               |                                  |
| <b>Etude des répondeurs à 26 semaines</b>   |                           |                                  |
| Répondeur, n (%)  | 86 (76.8)                 | 93 (81.6)                        |
| Non-répondeur, n (%)  | 26 (23.2)                 | 21 (18.4)                        |
| P value (vs aripiprazole)   | 0.444                     |                                  |
| Réponse définie comme une diminution du score total initial à l'échelle PANSS $\geq 20\%$<br>Note: Les variations négatives des scores correspondent à une amélioration. LOCF = last observation carried forward (Dernière observation rapportée).  |                           |                                  |

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la palipéridone après administration d'INVEGA est proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses cliniquement recommandées.

### Absorption

Après administration d'une dose unique, INVEGA montre un taux de libération graduellement croissant, permettant d'atteindre progressivement les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) dans un délai d'environ 24 heures. Avec une administration d'INVEGA une fois par jour, les concentrations de palipéridone à l'état d'équilibre sont atteintes 4–5 jours après administration chez la plupart des sujets.

La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone. Les caractéristiques de libération d'INVEGA entraînent des fluctuations minimales entre pic et vallée comparées à celles observées avec la rispéridone à libération immédiate (index de fluctuation de 38% versus 125%).

La biodisponibilité orale absolue de la palipéridone après administration d'INVEGA est de 28% (IC 90% de 23%–33%).

L'administration des comprimés à libération prolongée de palipéridone avec un repas standard riche en graisses et en calories augmente la  $C_{max}$  et l'ASC de la palipéridone de 50–60% comparé à l'administration à l'état de jeûne.

### Distribution

La palipéridone est rapidement distribuée. Le volume apparent de distribution est de 487l. La liaison aux protéines plasmatiques de la palipéridone est de 74%. Elle se lie principalement à l'alpha1-glycoprotéine acide et à l'albumine.

### Biotransformation et élimination

Une semaine après administration d'une dose unique de 1 mg de  $^{14}C$ -palipéridone à libération immédiate, 59% de la dose était excrétée inchangée dans les urines, indiquant que la palipéridone n'est pas extensivement métabolisée au niveau hépatique. Environ 80% de la radioactivité administrée est retrouvée dans les urines et 11% dans les fèces. Quatre voies métaboliques ont été identifiées *in vivo*, aucune d'entre elles ne concernent plus de 6,5% de la dose : déalkylation, hydroxylation, déshydrogénation, et coupure du noyau benzisoxazole. Bien que les études *in vitro* suggèrent un rôle du CYP2D6 et du CYP3A4 dans le métabolisme de la palipéridone, il n'existe pas de preuve *in vivo* que ces isoenzymes jouent un rôle significatif dans le métabolisme de la palipéridone. Les analyses de pharmacocinétique de population ont indiqué une absence de différence notable sur la clairance apparente de la palipéridone après administration d'INVEGA entre les métaboliseurs rapides et métaboliseurs lents des substrats du CYP2D6. Les études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains montrent que la palipéridone n'inhibe pas de façon substantielle le métabolisme des médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450, incluant CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, et CYP3A5. La demi-vie terminale d'élimination de la palipéridone est d'environ 23 heures.

Des données *in vitro* ont montré que la palipéridone était un substrat de la P-gp et un inhibiteur faible de la P-gp à concentrations élevées. Aucune donnée *in vivo* n'est disponible et la signification clinique n'est pas connue.

### Insuffisance hépatique

La palipéridone n'est pas extensivement métabolisée au niveau hépatique. Dans une étude chez des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B), les concentrations plasmatiques de palipéridone libre étaient comparables à celles de sujets sains. Aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C).

### Insuffisance rénale

L'élimination de la palipéridone décroît avec la diminution de la fonction rénale. La clairance totale de la palipéridone était réduite chez des sujets avec une fonction rénale altérée de 32% dans l'insuffisance rénale légère (Clairance de la créatinine [ClCr] = 50 à < 80 ml/min), de 64% dans l'insuffisance rénale modérée (ClCr = 30 à < 50 ml/min), et de 71% dans l'insuffisance rénale sévère (ClCr ≤ 30 ml/min). La demi-vie terminale d'élimination de la palipéridone était de 24, 40, et 51 heures chez les sujets ayant une insuffisance rénale légère, modérée, et sévère, respectivement, comparée à 23 heures chez les sujets avec une fonction rénale normale (ClCr ≥ 80 ml/min).

### Sujet âgé

Les données d'une étude de pharmacocinétique chez des sujets âgés (≥ 65 ans, n = 26) indiquent que la clairance apparente à l'état d'équilibre de la palipéridone après administration d'INVEGA était inférieure de 20% comparée à celle de sujets adultes (18–45 ans, n = 28). Toutefois, il n'a pas été observé d'effet notable de l'âge dans l'analyse de pharmacocinétique de population chez des sujets schizophrènes après correction des diminutions de la ClCr liées à l'âge.

### Adolescents

L'exposition systémique à la palipéridone chez les patients adolescents (15 ans et plus) était similaire à celle obtenue chez les adultes. Chez les adolescents de poids < 51 kg, une exposition plus importante de 23 % a été observée par rapport aux adolescents de poids ≥ 51 kg. L'âge à lui seul n'influence pas l'exposition à la palipéridone.

### Origine ethnique

L'analyse de la pharmacocinétique de population n'a pas mis en évidence de différences liées à l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de la palipéridone après administration d'INVEGA.

### Sexe

La clairance apparente de la palipéridone après administration d'INVEGA est approximativement 19% plus basse chez la femme que chez l'homme. Cette différence est en grande partie expliquée par les différences de masse corporelle maigre et de clairance de la créatinine entre les hommes et les femmes.

### Tabagisme

Sur la base d'études *in vitro* utilisant des enzymes hépatiques humains, la palipéridone n'est pas un substrat pour le CYP1A2 ; fumer ne devrait donc pas avoir d'effet sur la pharmacocinétique de la palipéridone. Une analyse de pharmacocinétique de population a montré une exposition à la palipéridone légèrement plus faible chez les fumeurs comparé aux non-fumeurs. Il est peu probable que la différence soit cliniquement pertinente.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données issues des études toxicologiques réalisées avec la palipéridone chez le rat et le chien en administration répétée ont révélé des effets principalement pharmacologiques, tels que sédation, et effets médiés par la prolactine sur les glandes mammaires et l'appareil génital. La palipéridone n'est pas tératogène chez le rat et le lapin. Au cours des études de reproduction chez le rat avec la rispéridone, qui est convertie de façon extensive en palipéridone chez le rat et l'Homme, une réduction du poids de naissance et de la survie des petits a été observée. D'autres antagonistes dopaminergiques, lorsqu'ils ont été administrés à des animaux gravides, ont entraîné des effets délétères sur les capacités d'apprentissage et le développement moteur des jeunes. La palipéridone n'a pas été génotoxique dans une batterie de tests. Dans les études de carcinogenèse orale réalisées avec la rispéridone chez le rat et chez la souris, il a été observé une augmentation de l'incidence des adénomes hypophysaires (souris) et des adénomes du pancréas endocrine (rat), et de la glande mammaire (chez les deux espèces). Ces tumeurs peuvent être liées à un antagonisme D2 prolongé et à une hyperprolactinémie. La signification de ces données tumorales chez les rongeurs en termes de risque pour l'espèce humaine est inconnue.

Dans une étude de toxicité réalisée sur 7 semaines chez des rats jeunes, chez qui des doses de palipéridone allant jusqu'à 2,5 mg/kg/jour correspondant à une exposition approximativement égale à l'exposition clinique selon l'ASC ont été administrées par voie orale, aucun effet sur la croissance, la maturation sexuelle ni la performance de la reproduction n'a été observée. La palipéridone n'a pas altéré le développement neurocomportemental des mâles à des doses allant jusqu'à 2.5 mg/kg/jour. A 2.5 mg/kg/jour, un effet sur l'apprentissage et la mémoire a été observé chez les femelles. Cet effet n'a pas été observé après l'arrêt du traitement. Dans une étude de toxicité réalisée sur 40 semaines chez des chiens jeunes avec des doses de rispéridone orales (qui est extensivement métabolisée en palipéridone) allant jusqu'à 5 mg/kg/jour, des effets sur la maturation sexuelle, la croissance des os longs et la densité minérale osseuse fémorale ont été observées à partir de 3 fois l'exposition clinique selon l'ASC.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### *Noyau*

Oxyde de polyéthylène 200K

Chlorure de sodium

Povidone (K29-32)

Acide stéarique

Butylhydroxytoluène (E321)

Oxyde de fer (noir) (E172)  
Oxyde de polyéthylène 7000K  
Oxyde ferrique (rouge) (E172)  
Hydroxyéthylcellulose  
Polyéthylène glycol 3350  
Acétate de cellulose

#### *Pelliculage*

Hypromellose  
Dioxyde de titane (E171)  
Polyéthylène glycol 400  
Oxyde ferrique (jaune) (E172)  
Oxyde ferrique (rouge) (E172)  
Cire de carnauba

#### *Encre d'impression*

Oxyde de fer (noir) (E172)  
Propylène glycol  
Hypromellose

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Flacons : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Plaquettes thermoformées : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons :

Flacon polyéthylène blanc haute densité (PEHD) avec scellage par induction et bouchon polypropylène sécurité-enfant. Chaque flacon contient deux sachets de dessicant (sachets en polyéthylène de qualité alimentaire) de 1 g de gel de silice (dioxyde de silicose).

Conditionnement de 30 et 350 comprimés à libération prolongée.

Plaquettes thermoformées :

Chlorure de polyvinyle (PVC) laminé avec couche en polychloro-trifluoroéthylène (PCTFE)/aluminium pour extraction du comprimé.

Conditionnements de 14, 28, 30, 49, 56, et 98 comprimés à libération prolongée.

Ou

Chlorure de polyvinyle (PVC) laminé blanc avec couche en polychloro-trifluoroéthylène (PCTFE)/aluminium pour extraction du comprimé.

Conditionnements de 14, 28, 30, 49, 56, et 98 comprimés à libération prolongée.

Ou

Polyamide orienté (OPA)-aluminium-chlorure de polyvinyle (PVC)/couche aluminium pour extraction du comprimé.

Conditionnements de 14, 28, 30, 49, 56, et 98 comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV,  
Turnhoutseweg 30,  
B-2340 Beerse,  
Belgique.

### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/395/077 - 095

### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 25 juin 2007

Date de dernier renouvellement : 25 juin 2012

### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

JJ mois AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

INVEGA 3 mg, comprimé à libération prolongée

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient 3 mg de palipéridone.

Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 13,2 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Comprimés blancs en forme de gélule de 11 mm de longueur sur 5 mm de diamètre, constitués de trois couches portant l'inscription « PAL 3 ».

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

INVEGA est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent de 15 ans et plus.

INVEGA est indiqué dans le traitement des symptômes psychotiques ou maniaques des troubles schizo-affectifs chez l'adulte. L'effet sur les symptômes dépressifs n'a pas été démontré.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

##### *Schizophrénie (adultes)*

La posologie recommandée d'INVEGA dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte est de 6 mg une fois par jour, administrée le matin. Une adaptation posologique initiale n'est pas nécessaire. Certains patients peuvent bénéficier de doses plus faibles ou plus élevées dans l'intervalle de doses recommandées allant de 3 mg à 12 mg une fois par jour. L'adaptation posologique, lorsqu'elle est nécessaire, ne doit intervenir qu'après réévaluation clinique. Lorsqu'une augmentation posologique est nécessaire, des paliers de 3 mg par jour sont recommandés et doivent généralement être espacés de plus de 5 jours.

##### *Trouble schizo-affectif (adultes)*

La posologie recommandée d'INVEGA dans le traitement des troubles schizo-affectifs chez l'adulte est de 6 mg une fois par jour, administrée le matin. Une adaptation posologique initiale n'est pas nécessaire. Certains patients peuvent bénéficier de doses plus élevées dans l'intervalle de doses recommandées allant de 6 mg à 12 mg, une fois par jour. L'adaptation posologique, lorsqu'elle est nécessaire, ne doit intervenir qu'après réévaluation clinique. Lorsque des augmentations de posologie sont nécessaires, des augmentations de 3 mg par jour sont recommandées et doivent généralement être espacées de plus de 4 jours. Le maintien de l'efficacité n'a pas été étudié.

##### *Passage à d'autres médicaments antipsychotiques*

Il n'a pas été recueilli systématiquement de données permettant d'établir spécifiquement les modalités de passage des patients traités par INVEGA à d'autres médicaments antipsychotiques. Du fait des différences de profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des divers médicaments

antipsychotiques, le suivi par un médecin est nécessaire lorsque le passage à un autre antipsychotique est jugé médicalement justifié.

#### *Sujet âgé*

Les recommandations posologiques chez les patients âgés ayant une fonction rénale normale ( $\geq 80$  ml/min) sont identiques à celles des adultes avec fonction rénale normale. Toutefois, certains patients âgés pouvant avoir une fonction rénale diminuée, des adaptations posologiques peuvent être nécessaires en fonction de l'état de la fonction rénale (voir Insuffisance rénale ci-dessous). INVEGA doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés déments ayant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral (voir rubrique 4.4). La sécurité et l'efficacité d'INVEGA chez les patients de plus de 65 ans souffrant de troubles schizo-affectifs n'ont pas été étudiées.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. INVEGA n'ayant pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la prudence est recommandée chez ces patients.

#### *Insuffisance rénale*

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine  $\geq 50$  et  $< 80$  ml/min), la dose initiale recommandée est de 3 mg une fois par jour. La dose peut être augmentée à 6 mg en une prise par jour en fonction de la réponse clinique et de la tolérance.

Pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine  $\geq 10$  à  $< 50$  ml/min), la dose initiale recommandée d'INVEGA est de 1,5 mg tous les jours, et peut être augmentée à 3 mg une fois par jour après réévaluation clinique. INVEGA n'ayant pas été étudié chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

#### *Population pédiatrique*

*Schizophrénie* : La posologie recommandée pour l'instauration d'INVEGA dans le traitement de la schizophrénie chez les adolescents de 15 ans et plus est de 3 mg une fois par jour, administrée le matin.

Adolescents pesant  $< 51$  kg: la dose quotidienne maximale recommandée d'INVEGA est de 6 mg.

Adolescents pesant  $\geq 51$  kg: la dose quotidienne maximale recommandée d'INVEGA est de 12 mg.

L'adaptation posologique, lorsqu'elle est nécessaire, ne doit intervenir qu'après une réévaluation clinique des besoins individuels du patient.

Lorsqu'une augmentation de la dose est nécessaire, des paliers de 3 mg par jour sont recommandés et doivent généralement être espacés de 5 jours ou plus. La sécurité et l'efficacité d'INVEGA chez les adolescents âgés de 12 à 14 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation posologique ne peut être faite. Il n'est pas justifié d'utiliser INVEGA chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

*Troubles schizo-affectifs* : La sécurité et l'efficacité d'INVEGA dans le traitement des troubles schizo-affectifs chez les patients âgés de 12 à 17 ans n'a pas été étudiée ou établie. Il n'est pas justifié d'utiliser INVEGA chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

#### *Autres populations particulières*

Aucune adaptation posologique d'INVEGA n'est recommandée du fait du sexe, de l'origine ethnique, ou chez les fumeurs.

### Mode d'administration

INVEGA est destiné à l'administration orale. Il doit être avalé en entier avec une boisson, et ne doit être ni mâché, ni divisé, ni écrasé. La substance active est contenue dans une enveloppe non absorbable destinée à libérer la substance active de façon contrôlée. L'enveloppe du comprimé, ainsi que les composants insolubles du noyau du comprimé, est éliminée de l'organisme, les patients ne doivent pas s'inquiéter s'ils observent occasionnellement dans leurs selles quelque chose ressemblant à un comprimé.

L'administration d'INVEGA doit être standardisée par rapport à la prise de nourriture (voir rubrique 5.2). Le patient doit être informé de toujours prendre INVEGA à jeun ou de toujours le prendre avec le petit déjeuner et de ne pas alterner administration à jeun et administration avec le petit déjeuner.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active, à la rispéridone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Les patients présentant des troubles schizo-affectifs traités par la palipéridone doivent faire l'objet d'un suivi attentif afin de détecter un éventuel basculement des symptômes maniaques vers des symptômes dépressifs.

### Intervalle QT

La prudence est nécessaire lorsqu'INVEGA est prescrit à des patients présentant une maladie cardiovasculaire connue ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT, et en cas d'utilisation concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

### Syndrome malin des neuroleptiques

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN), caractérisé par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité du système nerveux autonome, une altération de la conscience et une élévation des taux sériques de créatine phosphokinase, a été rapporté avec la palipéridone. Des signes cliniques supplémentaires peuvent inclure une myoglobinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Si un patient développe des signes ou des symptômes indicatifs d'un SMN, tous les antipsychotiques, dont INVEGA doivent être arrêtés.

### Dyskinésie tardive

Les médicaments qui possèdent des propriétés antagonistes dopaminergiques ont été associés à l'induction de dyskinésie tardive caractérisée par des mouvements anormaux involontaires, prédominant au niveau de la langue et/ou du visage. Si les signes et symptômes d'une dyskinésie tardive apparaissent, l'arrêt de tous les antipsychotiques, dont INVEGA doit être envisagé.

### Leucopénie, neutropénie et agranulocytose

Des cas de leucopénie, neutropénie et agranulocytose ont été rapportés avec les antipsychotiques, dont INVEGA. Une agranulocytose a été très rarement rapportée (< 1/10 000 patients) lors de la surveillance après commercialisation. Les patients ayant des antécédents cliniquement significatifs de faible numération des globules blancs (NGB) ou de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse doivent être surveillés pendant les tous premiers mois de traitement et l'arrêt d'INVEGA doit être considéré au premier signe d'une baisse cliniquement significative de la NGB en l'absence d'autres facteurs causaux. Les patients ayant une neutropénie cliniquement significative doivent être attentivement surveillés pour une fièvre ou d'autres symptômes ou signes d'infection et traités rapidement si de tels symptômes ou signes apparaissent. Les patients ayant une neutropénie sévère (numération absolue de neutrophiles < 1 x 10<sup>9</sup>/L) doivent arrêter INVEGA et leur NGB doit être suivie jusqu'à rétablissement.

### Hyperglycémie et diabète

Hyperglycémie, diabète et exacerbation d'un diabète préexistant ont été rapportés au cours du traitement par palipéridone. Dans certains cas, une prise de poids antérieure a été rapportée, ce qui peut être un facteur prédisposant. L'association à une acidocétose a été très rarement rapportée et l'association à un coma diabétique rarement rapportée. Une surveillance clinique appropriée est recommandée conformément aux recommandations relatives aux antipsychotiques. Les symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie, et fatigue) doivent être recherchés chez les patients traités par antipsychotiques atypiques, y compris INVEGA. Une surveillance régulière doit être effectuée chez les patients diabétiques afin de détecter une aggravation de la glycémie.

### Prise de poids

Une prise de poids significative a été rapportée avec l'utilisation d'INVEGA. Le poids doit être contrôlé régulièrement.

### Hyperprolactinémie

Les études sur cultures de tissus suggèrent que la croissance cellulaire dans les tumeurs du sein chez l'Homme peut être stimulée par la prolactine. Bien qu'une association claire avec l'administration d'antipsychotiques n'ait pas été établie à ce jour dans les études cliniques et épidémiologiques, la prudence est recommandée chez les patients présentant des antécédents médicaux significatifs. La palipéridone doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant des tumeurs potentiellement prolactine-dépendantes.

### Hypotension orthostatique

La palipéridone peut induire une hypotension orthostatique chez certains patients par son activité alpha-bloquante.

Sur la base des données poolées de 3 études, contrôlées versus placebo, sur 6 semaines, à doses fixes réalisées avec INVEGA (3, 6, 9 et 12 mg), une hypotension orthostatique a été rapportée chez 2,5% des sujets traités par INVEGA comparé à 0,8% des patients sous placebo. INVEGA doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue (par exemple, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde ou ischémie, anomalies de la conduction), maladie cérébrovasculaire, ou situation clinique prédisposant à une hypotension (par exemple, déshydratation et hypovolémie).

### Convulsions

INVEGA doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsions ou d'autres situations cliniques pouvant potentiellement abaisser le seuil épileptogène.

### Risque d'obstruction gastro-intestinale

INVEGA étant un comprimé non déformable et ne changeant pas significativement de forme au niveau du tractus gastro-intestinal, INVEGA ne doit généralement pas être administré à des patients présentant un rétrécissement gastro-intestinal sévère (pathologique ou iatrogène) ou chez des patients présentant une dysphagie ou ayant des difficultés importantes à avaler des comprimés. De rares cas de symptômes obstructifs ont été rapportés chez des patients ayant des sténoses connues associés à la prise de médicaments sous forme de formulations à libération contrôlée non déformables. Du fait de sa formulation à libération prolongée, INVEGA ne doit être administré que chez des patients pouvant avaler le comprimé en entier.

### Situations cliniques diminuant le temps de transit gastro-intestinal

Les situations cliniques entraînant une diminution du temps de transit gastro-intestinal, par exemple les situations cliniques associées à une diarrhée chronique sévère, peuvent aboutir à une diminution de l'absorption de la palipéridone.

### Insuffisance rénale

Les concentrations plasmatiques de palipéridone sont augmentées chez les patients présentant une insuffisance rénale et, de ce fait, une adaptation posologique peut être nécessaire chez certains patients (voir rubriques 4.2 et 5.2). Aucune donnée n'est disponible chez les patients avec une clairance de la

créatinine inférieure à 10 ml/min. La palipéridone ne doit pas être utilisée chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min.

#### Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C). La prudence est recommandée lorsque la palipéridone est utilisée chez ces patients.

#### Patients âgés déments

INVEGA n'a pas été étudié chez des patients âgés déments. En conséquence, l'expérience acquise avec la rispéridone est considérée également valable pour la palipéridone.

#### *Mortalité globale*

Dans une méta-analyse portant sur 17 essais cliniques contrôlés, des patients âgés déments traités par d'autres antipsychotiques atypiques, incluant la rispéridone, l'aripiprazole, l'olanzapine, et la quétiapine ont présenté une augmentation du risque de mortalité comparé au placebo. Chez les patients traités par la rispéridone, la mortalité était de 4% comparée à 3,1% par le placebo.

#### *Effets indésirables cérébrovasculaires*

Une augmentation du risque d'événements indésirables cérébrovasculaires d'un facteur 3 a été observée dans des essais cliniques randomisés contrôlés versus placebo réalisés chez des patients déments avec certains antipsychotiques atypiques, incluant la rispéridone, l'aripiprazole et l'olanzapine. Le mécanisme de cette augmentation du risque est inconnu. INVEGA sera utilisé avec prudence chez les patients âgés déments présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

#### Maladie de Parkinson et démence à Corps de Lewy

Les prescripteurs doivent évaluer les risques versus les bénéfices de la prescription d'INVEGA chez les patients présentant une maladie de Parkinson ou une démence à Corps de Lewy, ces deux groupes pouvant présenter une augmentation du risque de survenue d'un Syndrome Malin des Neuroleptiques ainsi qu'une sensibilité accrue aux antipsychotiques. Les manifestations de cette hypersensibilité peuvent inclure confusion, obnubilation, instabilité posturale avec chutes fréquentes, en plus des symptômes extrapyramidaux.

#### Priapisme

La survenue d'un priapisme a été rapportée avec les médicaments antipsychotiques (dont la rispéridone) ayant des propriétés alpha-bloquantes adrénergiques. Après commercialisation, des cas de priapisme ont également été rapportés avec la palipéridone qui est le métabolite actif de la rispéridone. Les patients doivent donc être informés qu'ils doivent consulter d'urgence un médecin si le priapisme n'a pas disparu au bout de 3 à 4 heures.

#### Régulation de la température corporelle

Une altération de la capacité corporelle à diminuer la température corporelle centrale a été rapportée avec les médicaments antipsychotiques. La prudence est recommandée en cas de prescription d'INVEGA à des patients susceptibles d'être exposés à certaines situations pouvant contribuer à une augmentation de la température corporelle centrale, par exemple exercice physique intense, exposition à une température extrême, traitement concomitant par des médicaments ayant une activité anticholinergique ou existence d'une déshydratation.

#### Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec les médicaments antipsychotiques. Les patients traités par des antipsychotiques présentant souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tout facteur de risque potentiel de TEV doit être identifié avant et pendant le traitement par INVEGA et des mesures préventives doivent être mises en œuvre.

#### Effet antiémétique

Un effet antiémétique a été observé au cours des études précliniques réalisées avec la palipéridone. Cet effet, lorsqu'il survient chez l'homme, peut masquer les signes et symptômes d'un surdosage avec certains médicaments ou certaines situations cliniques telles qu'une occlusion intestinale, un syndrome de Reye et une tumeur cérébrale.

#### Population pédiatrique

L'effet sédatif d'INVEGA doit être étroitement surveillé dans cette population. Un changement de l'heure d'administration d'INVEGA peut améliorer l'impact de l'effet sédatif sur le patient.

Étant donné l'impact potentiel d'une hyperprolactinémie prolongée sur la croissance et la maturation sexuelle chez les adolescents, une évaluation clinique régulière de la fonction endocrinienne doit être envisagée, avec notamment un suivi de la taille, du poids, de la maturation sexuelle, un suivi de la fonction menstruelle et des autres effets potentiellement liés à la prolactine.

Pendant le traitement par INVEGA, une recherche régulière de symptôme extrapyramidaux et d'autres troubles des mouvements doit également être réalisée.

Pour les recommandations posologiques spécifiques à la population pédiatrique, voir la rubrique 4.2.

#### Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire

Un syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez des patients traités par des médicaments antagonistes des récepteurs alpha1a-adrénergiques, tels que INVEGA (voir rubrique 4.8).

Le SIHP peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'opération. L'utilisation actuelle ou antérieure de médicaments ayant un effet antagoniste des récepteurs alpha1a-adrénergiques doit être portée à la connaissance du chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention chirurgicale. Le bénéfice potentiel de l'arrêt du traitement par alpha1-bloquant avant l'intervention chirurgicale de la cataracte n'a pas été établi et doit être mis en balance avec le risque d'arrêt du traitement antipsychotique.

#### Teneur en lactose

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

La prudence est recommandée lorsque INVEGA est prescrit concomitamment avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, par exemple les antiarythmiques de Classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) et les antiarythmiques de Classe III (par exemple, amiodarone, sotalol), certains antihistaminiques, certains autres antipsychotiques et certains antipaludéens (par exemple, méfloquine).

#### Effet d'INVEGA sur d'autres médicaments

La palipéridone ne devrait pas entraîner d'interactions pharmacocinétiques cliniquement importantes avec les médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P-450. Les études *in vitro* indiquent que la palipéridone n'est pas un inducteur de l'activité du CYP1A2.

Compte tenu des effets primaires de la palipéridone sur le système nerveux central (voir rubrique 4.8), INVEGA sera utilisé avec prudence en association avec d'autres médicaments agissant au niveau central, par exemple, les anxiolytiques, la majorité des antipsychotiques, les hypnotiques, les opiacés, etc. ou avec l'alcool.

La palipéridone peut antagoniser l'effet de la lévodopa et d'autres agonistes dopaminergiques. Lorsque cette association s'avère nécessaire, en particulier au stade terminal de la maladie de Parkinson, la dose efficace la plus faible des deux traitements doit être prescrite.

Du fait de son potentiel à induire une hypotension orthostatique (voir rubrique 4.4), un effet additif peut être observé lorsqu'INVEGA est administré avec d'autres médicaments ayant ce potentiel, par exemple, autres antipsychotiques, antidépresseurs tricycliques.

La prudence est recommandée lorsque la palipéridone est associée à d'autres médicaments connus pour diminuer le seuil épileptogène (par exemple, phénothiazines ou butyrophénones, clozapine, tricycliques ou IRSS, tramadol, méfloquine, etc.).

Aucune étude d'interaction entre INVEGA et le lithium n'a été réalisée ; toutefois, une interaction pharmacocinétique est peu probable.

La co-administration d'INVEGA 12 mg une fois par jour avec le divalproex de sodium sous forme de comprimés à libération prolongée (500 mg à 2 000 mg une fois par jour) n'a pas affecté la pharmacocinétique du valproate à l'état d'équilibre. La co-administration d'INVEGA avec le divalproex de sodium sous forme de comprimés à libération prolongée a augmenté l'exposition à la palipéridone (voir ci-dessous).

#### Effet potentiels d'autres médicaments sur INVEGA

Les études *in vitro* indiquent que le CYP2D6 et le CYP3A4 peuvent interférer de façon minime avec le métabolisme de la palipéridone, mais qu'il n'existe pas de données *in vitro* ni *in vivo* indiquant que ces isoenzymes jouent un rôle significatif sur le métabolisme de la palipéridone. L'administration concomitante d'INVEGA avec la paroxétine, un puissant inhibiteur du CYP2D6, n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la palipéridone. Les études *in vitro* ont montré que la palipéridone est un substrat de la glycoprotéine-P (P-gp).

La co-administration d'INVEGA une fois par jour avec de la carbamazépine administrée deux fois par jour à la dose de 200 mg a entraîné une diminution d'environ 37% de la  $C_{max}$  et de l'ASC moyennes de la palipéridone à l'état d'équilibre. Cette diminution est due, pour une large part, à une augmentation de 35% de la clairance rénale de la palipéridone résultant probablement de l'induction de la P-gp rénale par la carbamazépine. Une diminution mineure de la quantité de produit inchangé excrétée dans l'urine suggère qu'il y a peu d'effet sur le métabolisme via le CYP ou sur la biodisponibilité de la palipéridone au cours d'une co-administration avec la carbamazépine. Des diminutions plus importantes des concentrations plasmatiques de palipéridone peuvent survenir avec des doses plus élevées de carbamazépine. Lors de l'initiation de la carbamazépine, la posologie d'INVEGA devra être réévaluée et si nécessaire augmentée. Inversement, lors de l'arrêt de la carbamazépine, la posologie d'INVEGA devra être réévaluée et si nécessaire diminuée. L'induction complète est atteinte en 2 à 3 semaines et après arrêt de l'inducteur l'effet disparaît dans un délai similaire. D'autres médicaments ou produits à base de plantes qui sont des inducteurs, par exemple la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent avoir des effets similaires sur la palipéridone.

Les médicaments modifiant le temps de transit gastro-intestinal peuvent modifier l'absorption de la palipéridone, par exemple, le métoclopramide.

La co-administration d'une dose unique d'INVEGA 12 mg avec le divalproex de sodium sous forme de comprimés à libération prolongée (deux comprimés de 500 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation d'environ 50 % de la  $C_{max}$  et de l'ASC de la palipéridone. Une réduction de la posologie d'INVEGA doit être envisagée lorsque INVEGA est co-administré avec du valproate après évaluation clinique.

#### Utilisation concomitante d'INVEGA avec la rispéridone

L'utilisation concomitante d'INVEGA avec la rispéridone orale n'est pas recommandée car la palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone et l'association des deux peut entraîner une exposition cumulative à la palipéridone.

### Population pédiatrique

Les études d'interactions ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de la palipéridone pendant la grossesse. La palipéridone n'a pas montré d'effets tératogènes au cours des études chez l'animal, mais d'autres types de toxicité sur la reproduction ont été observés (voir rubrique 5.3). Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont palipéridone) pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque de réactions indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, trouble de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés. INVEGA ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf si manifestement nécessaire. Lorsque l'arrêt est nécessaire au cours de la grossesse, il ne doit pas être réalisé de façon soudaine.

### Allaitement

La palipéridone est excrétée dans le lait maternel en quantités suffisantes pour que des effets sur le nourrisson allaité soient possibles lorsque des doses thérapeutiques sont administrées à la femme au cours de l'allaitement. INVEGA ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

### Fertilité

Aucun effet pertinent n'a été observé dans les études non cliniques.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

La palipéridone peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines due à des effets potentiels sur le système nerveux et la vision (voir rubrique 4.8). En conséquence, les patients doivent être informés de ne pas conduire ou utiliser de machines jusqu'à ce que leur sensibilité individuelle à INVEGA soit connue.

## **4.8 Effets indésirables**

### Adultes

#### *Résumé du profil de sécurité d'emploi*

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques chez l'adulte ont été céphalée, insomnie, sédation/somnolence, parkinsonisme, akathisie, tachycardie, tremblement, dystonie, infection des voies respiratoires supérieures, anxiété, sensation vertigineuse, prise de poids, nausée, agitation, constipation, vomissement, fatigue, dépression, dyspepsie, diarrhée, sécheresse buccale, douleur dentaire, douleur musculo-squelettique, hypertension, asthénie, douleur dorsale, allongement de l'intervalle QT et toux.

Les EI qui sont apparus dose-dépendants incluaient céphalée, sédation/somnolence, parkinsonisme, akathisie, tachycardie, dystonie, sensation vertigineuse, tremblement, infection des voies respiratoires supérieures, dyspepsie, et douleur musculo-squelettique.

Dans les études chez des patients atteints de trouble schizo-affectif, une plus grande proportion de sujets dans le groupe recevant INVEGA dose totale et un traitement concomitant comme un antidépresseur ou un thymorégulateur a présenté des effets indésirables par rapport aux sujets traités en monothérapie par INVEGA.

### Liste récapitulative des effets indésirables

Les effets suivants sont tous les EI rapportés au cours des essais cliniques et de l'expérience après commercialisation avec la palipéridone par catégorie de fréquence estimée à partir des essais cliniques INVEGA réalisés chez l'adulte. Les termes et fréquences suivants sont utilisés : *très fréquent* ( $\geq 1/10$ ),

*fréquent* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *peu fréquent* ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), *rare* ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), *très rare* ( $< 1/10\ 000$ ) et *fréquence indéterminée* (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

| Classes de Systèmes Organes                                | Effet indésirable   |   |  |  |                  |
|--|---|---|--|--|------------------|
|  | Fréquence   |   |  |  |                  |
|  | Très fréquent   | Fréquent  | Peu fréquent   | Rare   | Indéterminée     |
| <b>Infections et infestations</b>                          |   | bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, infection des voies urinaires, grippe | pneumonie, infection des voies respiratoires, cystite, infection auriculaire, amygdalite   | infection oculaire, onychomycose, cellulite, acarodermatite  |                  |
| <b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> |   |   | diminution de la numération des globules blancs, thrombocytopenie, anémie, diminution de l'hématocrite   | agranulocytose <sup>c</sup> , neutropénie, augmentation de la numération des éosinophiles  |                  |
| <b>Affections du système immunitaire</b>                   |   |   |  | réaction anaphylactique, hypersensibilité  |                  |
| <b>Affections endocriniennes</b>                           |   |   | hyperprolactinémie <sup>a</sup>  | sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique <sup>c</sup> , présence de glucose dans les urines,  |                  |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>          |   | prise de poids, augmentation de l'appétit, perte de poids, diminution de l'appétit                        | diabète <sup>d</sup> , hyperglycémie, augmentation du tour de taille, anorexie, augmentation des triglycérides sanguins  | intoxication à l'eau, acidocétose diabétique <sup>c</sup> , hypoglycémie, polydipsie, augmentation du cholestérol sanguin  | hyperinsulinémie |
| <b>Affections psychiatriques</b>                           | insomnie <sup>c</sup>   | manie, agitation, dépression, anxiété   | trouble du sommeil, état de confusion, diminution de la libido, anorgasmie, nervosité, cauchemar   | émoussement affectif <sup>c</sup>  |                  |
| <b>Affections du système nerveux</b>                       | parkinsonisme <sup>b</sup> , akathisie <sup>b</sup> , sédation/somnolence, céphalée | dystonie <sup>b</sup> , sensation vertigineuse, dyskinésie <sup>b</sup> , tremblement <sup>b</sup>        | dyskinésie tardive, convulsion <sup>e</sup> , syncope, hyperactivité, psychomotrice, vertige orthostatique, perturbation de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie | syndrome malin des neuroleptiques, ischémie cérébrale, non réponse aux stimuli <sup>c</sup> , perte de conscience, diminution du niveau de la conscience <sup>c</sup> , coma diabétique <sup>c</sup> , trouble de l'équilibre, coordination anormale, titubation céphalique <sup>c</sup> |                  |

| Classes de Systèmes Organes                                   | Effet indésirable |   |  |   |                       |
|---|-------------------|---|--|---|-----------------------|
|   | Fréquence         |   |  |   |                       |
|   | Très fréquent     | Fréquent  | Peu fréquent   | Rare  | Indéterminée          |
| <b>Affections oculaires</b>                                   |                   | vision trouble  | photophobie, conjonctivite, sécheresse oculaire                                  | glaucome, trouble du mouvement oculaire <sup>c</sup> , révulsion oculaire <sup>c</sup> , augmentation du larmoiement, hyperémie oculaire  |                       |
| <b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>               |                   |   | vertiges, acouphènes, douleur auriculaire  |   |                       |
| <b>Affections cardiaques</b>                                  |                   | bloc auriculo ventriculaire, trouble de la conduction, allongement de l'intervalle QT, bradycardie, tachycardie                   | arythmie sinusale, électrocardiogramme anormal, palpitations                     | fibrillation auriculaire, syndrome de la tachycardie orthostatique posturale <sup>c</sup>   |                       |
| <b>Affections vasculaires</b>                                 |                   | hypotension orthostatique, hypertension   | hypotension  | embolie pulmonaire, thrombose veineuse, ischémie, bouffées de chaleur   |                       |
| <b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> |                   | douleur pharyngolaryngée, toux, congestion nasale   | dyspnée, sifflements, épistaxis  | syndrome d'apnée du sommeil, hyperventilation, pneumonie d'aspiration, congestion des voies respiratoires, dysphonie                      | congestion pulmonaire |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                         |                   | douleur abdominale, gêne abdominale, vomissement, nausée, constipation, diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale, douleur dentaire | gonflement de la langue, gastro-entérite, dysphagie, flatulence                  | pancréatite <sup>c</sup> , occlusion intestinale, iléus, incontinence fécale, fécalome <sup>c</sup> , chéilite                            |                       |
| <b>Affections hépatobiliaires</b>                             |                   | augmentation des transaminases  | augmentation des gamma-glutamyltransférases, augmentation des enzymes hépatiques | jaunisse  |                       |
| <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>          |                   | prurit, rash  | urticaire, alopecie, eczéma, acné  | angioedème, toxidermie <sup>c</sup> , hyperkératose, sécheresse cutanée, érythème, dyschromie cutanée, dermatite séborrhéique, pellicules |                       |

| Classes de Systèmes Organes   | Effet indésirable |   |   |   |              |
|---|-------------------|---|---|---|--------------|
|   | Fréquence         |   |   |   |              |
|   | Très fréquent     | Fréquent  | Peu fréquent  | Rare  | Indéterminée |
| <b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>              |                   | douleur musculo-squelettique, douleur dorsale, arthralgie | augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, spasmes musculaires, raideur articulaire, tuméfaction articulaire, faiblesse musculaire, douleur au niveau du cou | rhabdomyolyse <sup>c</sup> , posture anormale <sup>c</sup>  |              |
| <b>Affections du rein et des voies urinaires</b>                    |                   |   | incontinence urinaire, pollakiurie, rétention urinaire, dysurie   |   |              |
| <b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b>           |                   |   |   | syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir rubrique 4.6) <sup>c</sup>   |              |
| <b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>            |                   | aménorrhée  | dysfonctionnement érectile, trouble de l'éjaculation, trouble menstruel <sup>c</sup> , galactorrhée, dysfonction sexuelle, douleur mammaire, gêne mammaire            | priapisme <sup>c</sup> , menstruation retardée <sup>c</sup> , gynécomastie, engorgement mammaire, accroissement mammaire <sup>c</sup> , écoulement mammaire, écoulement vaginal |              |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>      |                   | pyrexie, asthénie, fatigue                                | œdème de la face, œdème <sup>c</sup> , frissons, augmentation de la température corporelle, démarche anormale, soif, douleur thoracique, gêne thoracique, malaise     | hypothermie <sup>c</sup> , diminution de la température corporelle <sup>c</sup> , syndrome de sevrage médicamenteux <sup>c</sup> , induration <sup>c</sup> ,                    |              |
| <b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b> |                   |   | chute   |   |              |

<sup>a</sup> Se référer à « Hyperprolactinémie » ci-dessous.

<sup>b</sup> Se référer à « Symptômes extrapyramidaux » ci-dessous

<sup>c</sup> Non observé lors des études cliniques INVEGA mais observé dans l'environnement post-commercialisation avec la palipéridone.

<sup>d</sup> Dans les essais pivots contrôlés versus placebo, un diabète a été rapporté chez 0,05 % des sujets traités par INVEGA comparé à un taux de 0 % dans le groupe placebo. L'incidence globale de tous les essais cliniques était de 0,14 % chez les sujets traités par INVEGA.

<sup>e</sup> **L'insomnie inclut** : insomnie initiale, insomnie du milieu de la nuit ; **la convulsion inclut** : crise de Grand mal ; **l'œdème inclut** : œdème généralisé, œdème périphérique, œdème qui prend le godet ; **les troubles menstruels incluent** : menstruation irrégulière, oligoménorrhée.

#### Effets indésirables observés avec les formulations à base de rispéridone

La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone, par conséquent, les profils des effets indésirables de ces composés (incluant les deux formulations orale et injectable) s'appliquent l'un à

l'autre. En plus des effets indésirables ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été observés lors de l'utilisation de produits à base de rispéridone et peuvent être attendus avec INVEGA.

**Affections du système nerveux:** trouble cérébrovasculaire

**Affections oculaires:** syndrome de l'iris hypotonique (peropératoire)

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

### Description de certains effets indésirables

#### *Symptômes extrapyramidaux (SEP)*

Dans les essais cliniques dans la schizophrénie, il n'a pas été observé de différence entre le placebo et les doses de 3 et 6 mg d'INVEGA. Un effet dose-dépendant a été observé pour les SEP aux 2 doses les plus élevées d'INVEGA (9 et 12 mg). Dans les études dans les troubles schizo-affectifs, l'incidence des SEP a été observée à un taux plus élevé dans tous les groupes de doses par rapport au placebo, sans corrélation claire avec la dose.

Les symptômes extrapyramidaux incluaient une analyse poolée des termes suivants : parkinsonisme (incluant hypersécrétion salivaire, raideur musculosquelettique, parkinsonisme, salivation, phénomène de la roue dentée, bradykinésie, hypokinésie, faciès figé, tension musculaire, akinésie, rigidité de la nuque, rigidité musculaire, démarche parkinsonienne et réflexe palpébral anormal, tremblement parkinsonien de repos), akathisie (incluant akathisie, impatience, hyperkinésie et syndrome des jambes sans repos), dyskinésie (dyskinésie, contractions musculaires, choréoathétose, athétose et myoclonie), dystonie (incluant dystonie, hypertonie, torticolis, contractions musculaires involontaires, contracture musculaire, blépharospasme, oculogyration, paralysie de la langue, spasme facial, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, spasme oropharyngé, pleurothotonus, spasme de la langue et trismus) et tremblement. Il est à noter qu'un spectre plus large de symptômes sont inclus, qui n'ont pas nécessairement une origine extrapyramidale.

#### *Prise de poids*

Dans les essais cliniques dans la schizophrénie, les pourcentages de patients atteignant le critère de prise de poids  $\geq 7\%$  ont été comparés, montrant une incidence comparable de prise de poids pour INVEGA aux doses de 3 mg et 6 mg par rapport au placebo, et une incidence plus élevée de prise de poids pour INVEGA à 9 mg et 12 mg par rapport au placebo.

Dans les essais cliniques dans les troubles schizo-affectifs, un pourcentage plus élevé de patients traités par INVEGA (5%) a présenté une prise de poids  $\geq 7\%$  par rapport au groupe placebo (1%). Dans l'étude portant sur deux groupes de doses (voir rubrique 5.1), la prise de poids  $\geq 7\%$  était de 3% dans le groupe à la dose la plus faible (3–6 mg), de 7% dans le groupe à la dose la plus élevée (9–12 mg) et de 1% dans le groupe placebo.

#### *Hyperprolactinémie*

Dans les essais cliniques dans la schizophrénie, des augmentations de la prolactine sérique ont été observées avec INVEGA chez 67% des sujets. Des effets indésirables pouvant suggérer une augmentation du taux de prolactine (par exemple, aménorrhée, galactorrhée, troubles menstruels, gynécomastie) ont été rapportés au total chez 2% des sujets. Les augmentations maximales moyennes des concentrations sériques de prolactine ont généralement été observées au Jour 15 du traitement, mais restaient au dessus des valeurs initiales à la fin de l'étude.

### Effets de classe

Un allongement du QT, des arythmies ventriculaires (fibrillations ventriculaires, tachycardies ventriculaires), une mort subite inexpliquée, un arrêt cardiaque et des torsades de pointes peuvent survenir avec les antipsychotiques. Des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires ainsi que de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les antipsychotiques - Fréquence inconnue.

La palipéridone est un métabolite actif de la rispéridone. Le profil de tolérance de la rispéridone peut être pertinent.

### Sujet âgé

Dans une étude réalisée chez des sujets âgés schizophrènes, le profil de sécurité était similaire à celui observé chez des sujets non âgés. INVEGA n'a pas été étudié chez les sujets âgés déments. Dans des essais cliniques avec certains autres antipsychotiques atypiques, une augmentation des risques de décès et d'accidents cérébrovasculaires a été rapportée (voir rubrique 4.4).

### Population pédiatrique

#### *Résumé du profil de sécurité d'emploi*

Dans une étude clinique à court terme et deux études à plus long terme avec la palipéridone orale en comprimé à libération prolongée conduite chez des adolescents de 12 ans et plus souffrant de schizophrénie, le profil de sécurité général était similaire à celui observé chez l'adulte. Dans la population poolée des adolescents souffrant de schizophrénie (12 ans et plus, N=545) exposés à INVEGA, la fréquence et le type d'effets indésirables étaient similaires à ceux observés chez l'adulte, à l'exception des EI suivants, qui ont été rapportés plus fréquemment chez les adolescents que chez les adultes recevant INVEGA (et plus fréquemment qu'avec le placebo) : sédation/somnolence, parkinsonisme, prise de poids, infection des voies respiratoires supérieures, akathisie et tremblements ont été rapportés très fréquemment ( $\geq 1/10$ ) chez les adolescents ; douleurs abdominales, galactorrhée, gynécomastie, acné, dysarthrie, gastroentérite, épistaxis, infection auriculaire, augmentation des triglycérides sanguins, et vertiges ont été rapportés fréquemment ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) chez les adolescents.

#### *Symptômes extrapyramidaux (SEP)*

Dans l'étude à court terme contrôlée versus placebo réalisée à dose fixe chez l'adolescent, l'incidence des SEP était supérieure quelle que soit la dose d'INVEGA par rapport à celle obtenue sous placebo, avec une fréquence accrue aux plus fortes doses d'INVEGA. Dans toutes les études réalisées chez l'adolescent, les SEP étaient plus fréquents chez les adolescents que chez les adultes quelle que soit la dose d'INVEGA.

#### *Prise de poids*

Dans l'étude à court terme contrôlée versus placebo réalisée à dose fixe chez l'adolescent, le pourcentage de sujets ayant présenté une prise de poids  $\geq 7\%$  était plus important chez les sujets traités par INVEGA (6-19% selon la dose) par rapport aux sujets ayant reçu le placebo (2%). Il n'y a pas de relation dose-effet claire. Dans l'étude à long terme réalisée sur 2 ans, les sujets ayant été exposés à INVEGA durant l'étude en double aveugle et en ouvert, une prise de poids modérée (4,9 kg) a été rapportée.

Chez les adolescents, la prise de poids doit être évaluée par rapport à la croissance pondérale normale attendue.

#### *Prolactine*

Dans l'étude réalisée sur une durée allant jusqu'à 2 ans avec INVEGA en ouvert chez des adolescents souffrant de schizophrénie, l'incidence d'une élévation du niveau sérique de prolactine était de 48 % chez les femmes et de 60 % chez les hommes. Les effets indésirables suggérant une augmentation du taux de prolactine (par exemple, aménorrhée, galactorrhée, troubles menstruels, gynécomastie) ont été rapportés chez 9,3 % de l'ensemble des sujets.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

En général, les signes et symptômes attendus sont ceux résultant d'une exacerbation des effets pharmacologiques connus de la palipéridone, à savoir somnolence et sédation, tachycardie et hypotension, allongement de l'intervalle QT et effets extrapyramidaux. Des torsades de pointes et des

fibrillations ventriculaires ont été rapportées en relation avec un surdosage. En cas de surdosage aigu, l'implication possible de plusieurs médicaments doit être prise en compte.

La forme à libération prolongée doit être prise en compte dans l'évaluation des besoins en traitement et du rétablissement. Il n'existe pas d'antidote spécifique à la palipéridone. Des mesures générales de maintien des fonctions vitales doivent être mises en place. Établir et maintenir l'accès aux voies aériennes supérieures et assurer une oxygénation et une ventilation adéquates. Le suivi cardiovasculaire doit débuter immédiatement et doit inclure un suivi électrocardiographique en continu pour détecter d'éventuelles arythmies. Une hypotension et un collapsus circulatoire doivent être traités par des mesures appropriées telles que perfusion intraveineuse de fluides et/ou d'agents sympathomimétiques. Un lavage gastrique (après intubation si le patient est inconscient) et une administration de charbon actif en même temps qu'un laxatif doivent être envisagés. En cas de symptômes extrapyramidaux sévères, des agents anticholinergiques doivent être administrés. Une supervision et un suivi rapprochés doivent être poursuivis jusqu'au rétablissement du patient.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : psycholeptiques, autres antipsychotiques code ATC: N05AX13.

INVEGA contient un mélange racémique de palipéridone (+) et (-).

#### Mécanisme d'action

La palipéridone est un agent sélectif bloquant les effets des monoamines, dont les propriétés pharmacologiques sont différentes de celles des neuroleptiques conventionnels. La palipéridone se lie fortement aux récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> et dopaminergiques D<sub>2</sub>. La palipéridone bloque également les récepteurs alpha<sub>1</sub>-adrénergiques et bloque, à un moindre degré, les récepteurs histaminergiques H<sub>1</sub> et alpha<sub>2</sub>-adrénergiques. L'activité pharmacologique des énantiomères (+) et (-) de la palipéridone est qualitativement et quantitativement comparable.

La palipéridone ne se lie pas aux récepteurs cholinergiques. Même si la palipéridone est un puissant antagoniste D<sub>2</sub>, qui est considéré comme responsable de l'effet bénéfique sur les symptômes positifs de la schizophrénie, elle entraîne moins de catalepsie et diminue à un moindre degré les fonctions motrices que les neuroleptiques conventionnels. L'antagonisme sérotoninergique central dominant peut diminuer la capacité de la palipéridone à induire des effets indésirables extrapyramidaux.

#### Efficacité clinique

##### *Schizophrénie*

L'efficacité d'INVEGA dans le traitement de la schizophrénie a été établie au cours de 3 études multicentriques, contrôlées versus placebo, en double aveugle, de 6 semaines, chez des sujets répondant aux critères du DSM-IV de la schizophrénie. Les doses d'INVEGA, variables selon les 3 études, allaient de 3 à 15 mg une fois par jour. Le critère primaire d'efficacité a été défini comme la diminution des scores totaux à l'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) comme indiqué dans le tableau ci-dessous. L'échelle PANSS est un inventaire validé de plusieurs items portant sur cinq facteurs afin d'évaluer : les symptômes positifs, les symptômes négatifs, les pensées désorganisées, l'excitation/l'hostilité incontrôlée et l'anxiété/la dépression. Toutes les doses d'INVEGA testées se sont différenciées du placebo au jour 4 ( $p < 0,05$ ). Les critères secondaires prédéfinis incluaient l'échelle PSP (Personal and Social Performance) et l'échelle CGI-S (Clinical Global Impression-Severity). Dans chacune des 3 études, INVEGA était supérieur au placebo sur la PSP et la CGI-S. L'efficacité a également été évaluée en calculant la réponse au traitement (définie comme une diminution du score total à l'échelle PANSS  $\geq 30\%$ ) en tant que critère d'évaluation secondaire.

| Études sur la schizophrénie : Score total à l'échelle Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) pour la schizophrénie – Variations entre l'état initial et la dernière évaluation - Données en LOCF dans les études R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, et R076477-SCH-305 : Analyse en intention de traiter |              |                |                |                |                 |
|---|--------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
|   | Placebo      | INVEGA<br>3 mg | INVEGA<br>6 mg | INVEGA<br>9 mg | INVEGA<br>12 mg |
| <b>R076477-SCH-303</b>  | (N=126)      |                | (N=123)        | (N=122)        | (N=129)         |
| Moyenne à la ligne de base (ET)   | 94,1 (10,74) |                | 94,3 (10,48)   | 93,2 (11,90)   | 94,6 (10,98)    |
| Variation moyenne (ET)  | -4,1 (23,16) |                | -17,9 (22,23)  | -17,2 (20,23)  | -23,3 (20,12)   |
| Valeur de p (vs. placebo)   |              |                | <0,001         | <0,001         | <0,001          |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)   |              |                | -13,7 (2,63)   | -13,5 (2,63)   | -18,9 (2,60)    |
| <b>R076477-SCH-304</b>  | (N=105)      |                | (N=111)        |                | (N=111)         |
| Moyenne à la ligne de base (ET)   | 93,6 (11,71) |                | 92,3 (11,96)   |                | 94,1 (11,42)    |
| Variation moyenne (ET)  | -8,0 (21,48) |                | -15,7 (18,89)  |                | -17,5 (19,83)   |
| Valeur de p (vs. placebo)   |              |                | 0,006          |                | <0,001          |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)   |              |                | -7,0 (2,36)    |                | -8,5 (2,35)     |
| <b>R076477-SCH-305</b>  | (N=120)      | (N=123)        |                | (N=123)        |                 |
| Moyenne à la ligne de base (ET)   | 93,9 (12,66) | 91,6 (12,19)   |                | 93,9 (13,20)   |                 |
| Variation moyenne (ET)  | -2,8 (20,89) | -15,0 (19,61)  |                | -16,3 (21,81)  |                 |
| Valeur de p (vs. placebo)   |              | <0,001         |                | <0,001         |                 |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)   |              | -11,6 (2,35)   |                | -12,9 (2,34)   |                 |

Note : Les variations négatives des scores correspondent à une amélioration. Dans les 3 études, un contrôle actif (olanzapine à la dose de 10 mg) était inclus. LOCF – last observation carried forward (Dernière observation rapportée). La version 1–7 de la PANSS a été utilisée. Une dose de 15 mg était également incluse dans l'étude R076477-SCH-305, mais les résultats ne sont pas présentés car cette dose est supérieure à la dose journalière maximale recommandée de 12 mg.

| Études sur la schizophrénie : Proportion de patients répondeurs lors de la dernière évaluation. Études R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, et R076477-SCH-305 : Analyse en intention de traiter |           |                |                |                |                 |
|---|-----------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
|   | Placebo   | INVEGA<br>3 mg | INVEGA<br>6 mg | INVEGA<br>9 mg | INVEGA<br>12 mg |
| <b>R076477-SCH-303</b>  |           |                |                |                |                 |
| N   | 126       |                | 123            | 122            | 129             |
| Répondeur, n (%)  | 38 (30,2) |                | 69 (56,1)      | 62 (50,8)      | 79 (61,2)       |
| Non-répondeur, n (%)  | 88 (69,8) |                | 54 (43,9)      | 60 (49,2)      | 50 (38,8)       |
| Valeur de p (vs placebo)  | --        |                | <0,001         | 0,001          | <0,001          |
| <b>R076477-SCH-304</b>  |           |                |                |                |                 |
| N   | 105       |                | 110            |                | 111             |
| Répondeur, n (%)  | 36 (34,3) |                | 55 (50,0)      |                | 57 (51,4)       |
| Non-répondeur, n (%)  | 69 (65,7) |                | 55 (50,0)      |                | 54 (48,6)       |
| Valeur de p (vs placebo)  | --        |                | 0,025          |                | 0,012           |
| <b>R076477-SCH-305</b>  |           |                |                |                |                 |
| N   | 120       | 123            |                | 123            |                 |
| Répondeur, n (%)  | 22 (18,3) | 49 (39,8)      |                | 56 (45,5)      |                 |
| Non-répondeur, n (%)  | 98 (81,7) | 74 (60,2)      |                | 67 (54,5)      |                 |
| Valeur de p (vs placebo)  | --        | 0,001          |                | <0,001         |                 |

Dans un essai long terme conçu pour évaluer le maintien de l'effet, INVEGA était significativement plus efficace que le placebo sur le maintien du contrôle des symptômes et pour retarder la survenue des rechutes de la schizophrénie. Après avoir été traités pour un épisode aigu pendant 6 semaines et avoir été stabilisés pendant 8 semaines supplémentaires par INVEGA (à des doses allant de 3 à 15 mg une fois par jour), les patients étaient ensuite randomisés en double aveugle afin soit de continuer avec INVEGA ou soit avec le placebo jusqu'à survenue d'une rechute des symptômes de la schizophrénie. L'essai a été arrêté prématurément pour des raisons d'efficacité en montrant un délai avant rechute significativement plus long avec INVEGA comparé au placebo (p=0,0053).

### *Troubles schizo-affectifs*

L'efficacité d'INVEGA dans le traitement aigu des symptômes psychotiques ou maniaques des troubles schizo-affectifs a été établie dans deux essais de six semaines contrôlés versus placebo chez des patients adultes non âgés. Les patients recrutés 1) répondaient aux critères DSM-IV des troubles schizo-affectifs, confirmés par l'entrevue clinique structurée pour les troubles DSM-IV, 2) présentaient un score total d'au moins 60 sur l'échelle Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), et 3) présentaient d'importants symptômes thymiques, confirmés par un score d'au moins 16 sur l'échelle Young Mania Rating Scale (YMRS) et/ou sur l'échelle Hamilton Depression Rating Scale 21 (HAM-D 21). La population étudiée incluait des patients présentant un trouble schizo-affectif de type bipolaire et dépressif. Dans l'un de ces essais, l'efficacité a été évaluée chez 211 patients ayant reçu des doses flexibles d'INVEGA (3-12 mg une fois par jour). Dans l'autre étude, l'efficacité a été évaluée chez 203 patients ayant reçu l'une des deux posologies d'INVEGA : 6 mg avec la possibilité de réduire à 3 mg (n = 105) ou 12 mg avec la possibilité de réduire à 9 mg (n = 98) une fois par jour. Ces deux études incluait des patients ayant reçu INVEGA soit en monothérapie soit en association à des thymorégulateurs et/ou des antidépresseurs. La prise s'effectuait le matin en dehors ou au cours des repas. L'efficacité a été évaluée en utilisant l'échelle PANSS.

Le groupe INVEGA de l'étude à dose flexible (entre 3 et 12 mg/jour, soit une dose modale moyenne de 8,6 mg/jour) et le groupe à la dose la plus élevée d'INVEGA dans l'étude à 2 posologies (12 mg/jour avec la possibilité de réduire à 9 mg/jour) ont tous deux été supérieurs au placebo sur l'échelle PANSS à 6 semaines. Dans le groupe à la dose la plus faible dans l'étude à 2 posologies (6 mg/jour avec la possibilité de réduire à 3 mg/jour), INVEGA n'a pas été significativement différent du placebo selon l'échelle PANSS. Seul un petit nombre de sujets a reçu une dose de 3 mg dans les deux études et l'efficacité de cette posologie n'a pas pu être établie. Une amélioration statistiquement significative des symptômes maniaques, mesurée à l'aide des échelles HAM-D 21 et YMRS (secondes échelles d'efficacité), a été observée chez les patients de l'étude à dose flexible et chez ceux ayant reçu INVEGA à la dose la plus élevée dans la seconde étude. L'efficacité sur les symptômes dépressifs dans les troubles schizo-affectifs et le maintien de l'efficacité n'ont pas été étudiés.

D'après les résultats des deux études (données poolées des études), INVEGA a amélioré les symptômes psychotiques et maniaques des troubles schizo-affectifs à la fin de l'étude par rapport au placebo, lorsqu'administré en monothérapie ou en association avec des thymorégulateurs et/ou des antidépresseurs. Cependant, dans l'ensemble, l'ampleur de l'effet observé en ce qui concerne la PANSS et YMRS en monothérapie, était supérieure à celle observée en association avec des thymorégulateurs et/ou des antidépresseurs. Par ailleurs, dans la population poolée, l'efficacité d'INVEGA n'a pas pu être constatée chez les patients recevant de manière concomitante des thymorégulateurs et des antidépresseurs pour leurs symptômes psychotiques. Toutefois la taille de cette population était faible (30 réponders pour le groupe recevant la palipéridone et 20 réponders pour le groupe recevant le placebo). En outre, dans la population en intention de traiter de l'étude SCA-3001, l'efficacité sur les symptômes psychotiques mesurée par l'échelle PANSS était clairement moins prononcée et n'a pas atteint la significativité statistique pour les patients recevant de manière concomitante des thymorégulateurs et/ou des antidépresseurs. L'efficacité d'INVEGA sur les symptômes dépressifs n'a pas été démontrée.

L'examen des sous-groupes de population n'a pas révélé de preuve de réponse différentielle selon le sexe, l'âge ou la région géographique. Les données étaient insuffisantes pour étudier les effets différentiels selon l'origine ethnique. L'efficacité a également été évaluée en calculant la réponse au traitement (définie comme une diminution du score total à l'échelle PANSS  $\geq$  30% et un score CGI-C  $\leq$  2) en tant que critère d'évaluation secondaire.

| Études des troubles schizo-affectifs : Paramètre d'efficacité primaire, Variation du score total sur l'échelle PANSS par rapport à l'état initial dans les études R076477-SCA-3001 et R076477-SCA-3002 : Analyse en intention de traiter |              |                                   |                                    |                                      |
|--|--------------|-----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
|  | Placebo      | INVEGA<br>Faible dose<br>(3-6 mg) | INVEGA<br>Dose élevée<br>(9-12 mg) | INVEGA<br>Dose flexible<br>(3-12 mg) |
| <b>R076477-SCA-3001</b>  | (N=107)      | (N=105)                           | (N=98)                             |                                      |
| Moyenne à la ligne de base (ET)  | 91,6 (12,5)  | 95,9 (13,0)                       | 92,7 (12,6)                        |                                      |
| Variation moyenne (ET)   | -21,7 (21,4) | -27,4 (22,1)                      | -30,6 (19,1)                       |                                      |
| Valeur de p (vs. placebo)  |              | 0,187                             | 0,003                              |                                      |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)  |              | -3,6 (2,7)                        | -8,3 (2,8)                         |                                      |
| <b>R076477-SCA-3002</b>  | (N=93)       |                                   |                                    | (N=211)                              |
| Moyenne à la ligne de base (ET)  | 91,7 (12,1)  |                                   |                                    | 92,3 (13,5)                          |
| Variation moyenne (ET)   | -10,8 (18,7) |                                   |                                    | -20,0 (20,23)                        |
| Valeur de p (vs. placebo)  |              |                                   |                                    | <0,001                               |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)  |              |                                   |                                    | -13,5 (2,63)                         |

Note : Les variations négatives des scores correspondent à une amélioration. LOCF = last observation carried forward (Dernière observation rapportée).

| Études des troubles schizo-affectifs : Paramètre d'efficacité secondaire, Proportion de patients répondeurs lors de la dernière observation rapportée (LOCF): Études R076477-SCA-3001 et R076477-SCA-3002 : Analyse en intention de traiter |           |                                   |                                    |                                      |
|---|-----------|-----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
|   | Placebo   | INVEGA<br>Faible dose<br>(3-6 mg) | INVEGA<br>Dose élevée<br>(9-12 mg) | INVEGA<br>Dose flexible<br>(3-12 mg) |
| <b>R076477-SCA-3001</b>   |           |                                   |                                    |                                      |
| N   | 107       | 104                               | 98                                 |                                      |
| Répondeur, n (%)  | 43 (40,2) | 59 (56,7)                         | 61 (62,2)                          |                                      |
| Non-répondeur, n (%)  | 64 (59,8) | 45 (43,3)                         | 37 (37,8)                          |                                      |
| Valeur de p (vs. placebo)   | --        | 0,008                             | 0,001                              |                                      |
| <b>R076477-SCA-3002</b>   |           |                                   |                                    |                                      |
| N   | 93        |                                   |                                    | 210                                  |
| Répondeur, n (%)  | 26 (28,0) |                                   |                                    | 85 (40,5)                            |
| Non-répondeur, n (%)  | 67 (72,0) |                                   |                                    | 125 (59,5)                           |
| Valeur de p (vs. placebo)   | --        |                                   |                                    | 0,046                                |
| Réponse définie comme une diminution du score total initial à l'échelle PANSS $\geq$ 30% et un score CGI-C $\leq$ 2   |           |                                   |                                    |                                      |

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec INVEGA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des troubles schizo-affectifs. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

### **L'efficacité d'INVEGA dans le traitement de la schizophrénie chez les adolescents entre 12 et 14 ans n'a pas été établie.**

L'efficacité d'INVEGA chez les patients adolescents souffrant de schizophrénie (INVEGA N = 149, placebo N = 51) a été étudiée dans une étude de 6 semaines, randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo, à des doses fixes adaptées en fonction du poids, avec un intervalle de dose allant de 1,5 mg/jour à 12 mg/jour. Les sujets étaient âgés de 12 à 17 ans et répondaient aux critères du DSM-IV de la schizophrénie. L'efficacité a été évaluée en utilisant l'échelle PANSS. L'étude a démontré l'efficacité d'INVEGA dans le groupe de dose intermédiaire chez les adolescents souffrant de

schizophrénie. Secondairement, l'analyse des doses a démontré l'efficacité des doses de 3 mg, 6 mg et 12 mg en une prise quotidienne.

| Etude chez l'adolescent schizophrène: R076477-PSZ-3001: 6 semaines, dose fixe, contrôlée par placebo<br>Analyse en Intention de Traiter. Critère de jugement : Proportion de patients répondeurs lors de la dernière observation rapportée (LOCF) par rapport à l'état initial. |                 |   |   |   |
|---|-----------------|---|---|---|
|   | Placebo<br>N=51 | INVEGA<br>Faible dose<br>1,5 mg<br>N=54 | INVEGA<br>Dose<br>intermédiaire<br>3 ou 6 mg*<br>N=48 | INVEGA<br>Dose élevée<br>6 or 12 mg**<br>N=47 |
| <b>Variation du score PANSS</b>   |                 |   |   |   |
| Moyenne à la ligne de base (ET)   | 90.6 (12.13)    | 91.6 (12.54)                            | 90.6 (14.01)  | 91.5 (13.86)                                  |
| Variation moyenne (ET)  | -7.9 (20.15)    | -9.8 (16.31)                            | -17.3 (14.33)   | -13.8 (15.74)                                 |
| Valeur de p (vs. placebo)   |                 | 0.508                                   | 0.006   | 0.086   |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)   |                 | -2.1 (3.17)                             | -10.1 (3.27)  | -6.6 (3.29)                                   |
| <b>Etude des répondeurs</b>   |                 |   |   |   |
| Répondeur, n (%)  | 17 (33.3)       | 21 (38.9)                               | 31 (64.6)   | 24 (51.1)                                     |
| Non-répondeur, n (%)  | 34 (66.7)       | 33 (61.1)                               | 17 (35.4)   | 23 (48.9)                                     |
| P value (vs. Placebo)   |                 | 0.479                                   | 0.001   | 0.043   |
| Réponse définie comme une diminution du score total initial à l'échelle PANSS $\geq$ 20%  |                 |   |   |   |
| Note: Les variations négatives des scores correspondent à une amélioration. LOCF = last observation carried forward (Dernière observation rapportée).   |                 |   |   |   |

\*Groupe à dose intermédiaire: 3 mg pour les sujets < 51 kg, 6 mg pour les sujets  $\geq$  51 kg

\*\*Groupe à dose élevée: 6 mg pour les sujets < 51 kg, 12 mg pour les sujets  $\geq$  51 kg

L'efficacité d'INVEGA à dose flexible entre 3 mg/jour et 9 mg/jour chez les patients adolescents (12 ans et plus) souffrant de schizophrénie (INVEGA N = 112, aripiprazole N = 114) a également été évaluée dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, et qui incluait une phase aiguë de 8 semaine en double aveugle et une phase de maintenance de 18 semaines en double aveugle. La variation du score PANSS total, entre l'état initial et les semaines 8 et 26 était numériquement comparable entre les groupes de traitement par INVEGA et aripiprazole. De plus, la différence entre le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration du score totale PANSS  $\geq$  20% à la semaine 26 était numériquement comparable entre les 2 groupes de traitement.

| Etude chez l'adolescent schizophrène: R076477-PSZ-3003: 26 semaines, dose flexible, contrôlée par rapport à un comparateur actif. Analyse en Intention de Traiter. Critère de jugement : Proportion de patients répondeurs lors de la dernière observation rapportée (LOCF) par rapport à l'état initial. |                           |                                  |
|---|---------------------------|----------------------------------|
|   | INVEGA<br>3-9 mg<br>N=112 | Aripiprazole<br>5-15 mg<br>N=114 |
| <b>Variation du score PANSS à 8 semaines en phase aiguë</b>   |                           |                                  |
| Moyenne à la ligne de base (ET)   | 89.6 (12.22)              | 92.0 (12.09)                     |
| Variation moyenne (ET)  | -19.3 (13.80)             | -19.8 (14.56)                    |
| Valeur de p (vs. aripiprazole)  | 0.935                     |                                  |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)   | 0.1 (1.83)                |                                  |
| <b>Variation du score PANSS à 26 semaines</b>   |                           |                                  |
| Moyenne à la ligne de base (ET)   | 89.6 (12.22)              | 92.0 (12.09)                     |
| Variation moyenne (ET)  | -25.6 (16.88)             | -26.8 (18.82)                    |
| Valeur de p (vs. aripiprazole)  | 0.877                     |                                  |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)   | -0.3 (2.20)               |                                  |

|   |           |           |
|---|-----------|-----------|
| <b>Etude des répondeurs à 26 semaines</b>   |           |           |
| Répondeur, n (%)  | 86 (76.8) | 93 (81.6) |
| Non-répondeur, n (%)  | 26 (23.2) | 21 (18.4) |
| P value (vs aripiprazole)   | 0.444     |           |
| Réponse définie comme une diminution du score total initial à l'échelle PANSS $\geq$ 20%  |           |           |
| Note: Les variations négatives des scores correspondent à une amélioration. LOCF = last observation carried forward (Dernière observation rapportée). |           |           |

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la palipéridone après administration d'INVEGA est proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses cliniquement recommandées.

### Absorption

Après administration d'une dose unique, INVEGA montre un taux de libération graduellement croissant, permettant d'atteindre progressivement les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) dans un délai d'environ 24 heures. Avec une administration d'INVEGA une fois par jour, les concentrations de palipéridone à l'état d'équilibre sont atteintes 4–5 jours après administration chez la plupart des sujets.

La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone. Les caractéristiques de libération d'INVEGA entraînent des fluctuations minimales entre pic et vallée comparées à celles observées avec la rispéridone à libération immédiate (index de fluctuation de 38% versus 125%).

La biodisponibilité orale absolue de la palipéridone après administration d'INVEGA est de 28% (IC 90% de 23%–33%).

L'administration des comprimés à libération prolongée de palipéridone avec un repas standard riche en graisses et en calories augmente la  $C_{max}$  et l'ASC de la palipéridone de 50–60% comparé à l'administration à l'état de jeûne.

### Distribution

La palipéridone est rapidement distribuée. Le volume apparent de distribution est de 487l. La liaison aux protéines plasmatiques de la palipéridone est de 74%. Elle se lie principalement à l'alpha1-glycoprotéine acide et à l'albumine.

### Biotransformation et élimination

Une semaine après administration d'une dose unique de 1 mg de  $^{14}C$ -palipéridone à libération immédiate, 59% de la dose était excrétée inchangée dans les urines, indiquant que la palipéridone n'est pas extensivement métabolisée au niveau hépatique. Environ 80% de la radioactivité administrée est retrouvée dans les urines et 11% dans les fèces. Quatre voies métaboliques ont été identifiées *in vivo*, aucune d'entre elles ne concernent plus de 6,5% de la dose : déalkylation, hydroxylation, déshydrogénation, et coupure du noyau benzisoxazole. Bien que les études *in vitro* suggèrent un rôle du CYP2D6 et du CYP3A4 dans le métabolisme de la palipéridone, il n'existe pas de preuve *in vivo* que ces isoenzymes jouent un rôle significatif dans le métabolisme de la palipéridone. Les analyses de pharmacocinétique de population ont indiqué une absence de différence notable sur la clairance apparente de la palipéridone après administration d'INVEGA entre les métaboliseurs rapides et métaboliseurs lents des substrats du CYP2D6. Les études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains montrent que la palipéridone n'inhibe pas de façon substantielle le métabolisme des médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450, incluant CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, et CYP3A5. La demi-vie terminale d'élimination de la palipéridone est d'environ 23 heures.

Des données *in vitro* ont montré que la palipéridone était un substrat de la P-gp et un inhibiteur faible de la P-gp à concentrations élevées. Aucune donnée *in vivo* n'est disponible et la signification clinique n'est pas connue.

### Insuffisance hépatique

La palipéridone n'est pas extensivement métabolisée au niveau hépatique. Dans une étude chez des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B), les concentrations plasmatiques de palipéridone libre étaient comparables à celles de sujets sains. Aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C).

### Insuffisance rénale

L'élimination de la palipéridone décroît avec la diminution de la fonction rénale. La clairance totale de la palipéridone était réduite chez des sujets avec une fonction rénale altérée de 32% dans l'insuffisance rénale légère (Clairance de la créatinine [ClCr] = 50 à < 80 ml/min), de 64% dans l'insuffisance rénale modérée (ClCr = 30 à < 50 ml/min), et de 71% dans l'insuffisance rénale sévère (ClCr ≤ 30 ml/min). La demi-vie terminale d'élimination de la palipéridone était de 24, 40, et 51 heures chez les sujets ayant une insuffisance rénale légère, modérée, et sévère, respectivement, comparée à 23 heures chez les sujets avec une fonction rénale normale (ClCr ≥ 80 ml/min).

### Sujet âgé

Les données d'une étude de pharmacocinétique chez des sujets âgés (≥ 65 ans, n = 26) indiquent que la clairance apparente à l'état d'équilibre de la palipéridone après administration d'INVEGA était inférieure de 20% comparée à celle de sujets adultes (18–45 ans, n = 28). Toutefois, il n'a pas été observé d'effet notable de l'âge dans l'analyse de pharmacocinétique de population chez des sujets schizophrènes après correction des diminutions de la ClCr liées à l'âge.

### Adolescents

L'exposition systémique à la palipéridone chez les patients adolescents (15 ans et plus) était similaire à celle obtenue chez les adultes. Chez les adolescents de poids < 51 kg, une exposition plus importante de 23 % a été observée par rapport aux adolescents de poids ≥ 51 kg. L'âge à lui seul n'influence pas l'exposition à la palipéridone.

### Origine ethnique

L'analyse de la pharmacocinétique de population n'a pas mis en évidence de différences liées à l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de la palipéridone après administration d'INVEGA.

### Sexe

La clairance apparente de la palipéridone après administration d'INVEGA est approximativement 19% plus basse chez la femme que chez l'homme. Cette différence est en grande partie expliquée par les différences de masse corporelle maigre et de clairance de la créatinine entre les hommes et les femmes.

### Tabagisme

Sur la base d'études *in vitro* utilisant des enzymes hépatiques humains, la palipéridone n'est pas un substrat pour le CYP1A2 ; fumer ne devrait donc pas avoir d'effet sur la pharmacocinétique de la palipéridone. Une analyse de pharmacocinétique de population a montré une exposition à la palipéridone légèrement plus faible chez les fumeurs comparé aux non-fumeurs. Il est peu probable que la différence soit cliniquement pertinente.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données issues des études toxicologiques réalisées avec la palipéridone chez le rat et le chien en administration répétée ont révélé des effets principalement pharmacologiques, tels que sédation, et effets médiés par la prolactine sur les glandes mammaires et l'appareil génital. La palipéridone n'est pas tératogène chez le rat et le lapin. Au cours des études de reproduction chez le rat avec la rispéridone, qui est convertie de façon extensive en palipéridone chez le rat et l'Homme, une réduction du poids de naissance et de la survie des petits a été observée. D'autres antagonistes dopaminergiques, lorsqu'ils ont été administrés à des animaux gravides, ont entraîné des effets délétères sur les capacités d'apprentissage et le développement moteur des jeunes. La palipéridone n'a pas été génotoxique dans une batterie de tests. Dans les études de carcinogenèse orale réalisées avec la rispéridone chez le rat et chez la souris, il a été observé une augmentation de l'incidence des adénomes hypophysaires (souris)

et des adénomes du pancréas endocrine (rat), et de la glande mammaire (chez les deux espèces). Ces tumeurs peuvent être liées à un antagonisme D2 prolongé et à une hyperprolactinémie. La signification de ces données tumorales chez les rongeurs en termes de risque pour l'espèce humaine est inconnue.

Dans une étude de toxicité réalisée sur 7 semaines chez des rats jeunes, chez qui des doses de palipéridone allant jusqu'à 2,5 mg/kg/jour correspondant à une exposition approximativement égale à l'exposition clinique selon l'ASC ont été administrées par voie orale, aucun effet sur la croissance, la maturation sexuelle ni la performance de la reproduction n'a été observée. La palipéridone n'a pas altéré le développement neurocomportemental des mâles à des doses allant jusqu'à 2.5 mg/kg/jour. A 2.5 mg/kg/jour, un effet sur l'apprentissage et la mémoire a été observé chez les femelles. Cet effet n'a pas été observé après l'arrêt du traitement. Dans une étude de toxicité réalisée sur 40 semaines chez des chiens jeunes avec des doses de rispéridone orales (qui est extensivement métabolisée en palipéridone) allant jusqu'à 5 mg/kg/jour, des effets sur la maturation sexuelle, la croissance des os longs et la densité minérale osseuse fémorale ont été observées à partir de 3 fois l'exposition clinique selon l'ASC.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### *Noyau*

Oxyde de polyéthylène 200K  
Chlorure de sodium  
Povidone (K29-32)  
Acide stéarique  
Butylhydroxytoluène (E321)  
Oxyde ferrique (jaune) (E172)  
Oxyde de polyéthylène 7000K  
Oxyde ferrique (rouge) (E172)  
Hydroxyéthylcellulose  
Polyéthylène glycol 3350  
Acétate de cellulose

#### *Pelliculage*

Hypromellose  
Dioxyde de titane (E171)  
Lactose monohydraté  
Triacétate de glycérol  
Cire de carnauba

#### *Encre d'impression*

Oxyde de fer (noir) (E172)  
Propylène glycol  
Hypromellose

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Flacons : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Plaquettes thermoformées : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons :

Flacon polyéthylène blanc haute densité (PEHD) avec scellage par induction et bouchon polypropylène sécurité-enfant. Chaque flacon contient deux sachets de dessicant (sachets en polyéthylène de qualité alimentaire) de 1 g de gel de silice (dioxyde de silicone).

Conditionnement de 30 et 350 comprimés à libération prolongée.

Plaquettes thermoformées :

Chlorure de polyvinyle (PVC) laminé avec couche en polychloro-trifluoroéthylène (PCTFE)/aluminium pour extraction du comprimé.

Conditionnements de 14, 28, 30, 49, 56, et 98 comprimés à libération prolongée.

Ou

Chlorure de polyvinyle (PVC) laminé blanc avec couche en polychloro-trifluoroéthylène (PCTFE)/aluminium pour extraction du comprimé.

Conditionnements de 14, 28, 30, 49, 56, et 98 comprimés à libération prolongée.

Ou

Polyamide orienté (OPA)-aluminium-chlorure de polyvinyle (PVC)/couche aluminium pour extraction du comprimé.

Conditionnements de 14, 28, 30, 49, 56, et 98 comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV,  
Turnhoutseweg 30,  
B-2340 Beerse,  
Belgique.

### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/395/001 - 005

EU/1/07/395/021 - 025

EU/1/07/395/041 - 044

EU/1/07/395/057 - 058

EU/1/07/395/065 - 067

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 25 juin 2007

Date de dernier renouvellement : 25 juin 2012

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

JJ mois AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

INVEGA 6 mg, comprimé à libération prolongée

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient 6 mg de palipéridone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Comprimés beiges en forme de gélule de 11 mm de longueur sur 5 mm de diamètre, constitués de trois couches portant l'inscription « PAL 6 ».

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

INVEGA est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent de 15 ans et plus.

INVEGA est indiqué dans le traitement des symptômes psychotiques ou maniaques des troubles schizo-affectifs chez l'adulte. L'effet sur les symptômes dépressifs n'a pas été démontré.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

##### *Schizophrénie (adultes)*

La posologie recommandée d'INVEGA dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte est de 6 mg une fois par jour, administrée le matin. Une adaptation posologique initiale n'est pas nécessaire. Certains patients peuvent bénéficier de doses plus faibles ou plus élevées dans l'intervalle de doses recommandées allant de 3 mg à 12 mg une fois par jour. L'adaptation posologique, lorsqu'elle est nécessaire, ne doit intervenir qu'après réévaluation clinique. Lorsqu'une augmentation posologique est nécessaire, des paliers de 3 mg par jour sont recommandés et doivent généralement être espacés de plus de 5 jours.

##### *Trouble schizo-affectif (adultes)*

La posologie recommandée d'INVEGA dans le traitement des troubles schizo-affectifs chez l'adulte est de 6 mg une fois par jour, administrée le matin. Une adaptation posologique initiale n'est pas nécessaire. Certains patients peuvent bénéficier de doses plus élevées dans l'intervalle de doses recommandées allant de 6 mg à 12 mg, une fois par jour. L'adaptation posologique, lorsqu'elle est nécessaire, ne doit intervenir qu'après réévaluation clinique. Lorsque des augmentations de posologie sont nécessaires, des augmentations de 3 mg par jour sont recommandées et doivent généralement être espacées de plus de 4 jours. Le maintien de l'efficacité n'a pas été étudié.

##### *Passage à d'autres médicaments antipsychotiques*

Il n'a pas été recueilli systématiquement de données permettant d'établir spécifiquement les modalités de passage des patients traités par INVEGA à d'autres médicaments antipsychotiques. Du fait des différences de profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des divers médicaments antipsychotiques, le suivi par un médecin est nécessaire lorsque le passage à un autre antipsychotique est jugé médicalement justifié.

### *Sujet âgé*

Les recommandations posologiques chez les patients âgés ayant une fonction rénale normale ( $\geq 80$  ml/min) sont identiques à celles des adultes avec fonction rénale normale. Toutefois, certains patients âgés pouvant avoir une fonction rénale diminuée, des adaptations posologiques peuvent être nécessaires en fonction de l'état de la fonction rénale (voir Insuffisance rénale ci-dessous). INVEGA doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés déments ayant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral (voir rubrique 4.4). La sécurité et l'efficacité d'INVEGA chez les patients de plus de 65 ans souffrant de troubles schizo-affectifs n'ont pas été étudiées.

### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. INVEGA n'ayant pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la prudence est recommandée chez ces patients.

### *Insuffisance rénale*

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine  $\geq 50$  et  $< 80$  ml/min), la dose initiale recommandée est de 3 mg une fois par jour. La dose peut être augmentée à 6 mg en une prise par jour en fonction de la réponse clinique et de la tolérance.

Pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine  $\geq 10$  à  $< 50$  ml/min), la dose initiale recommandée d'INVEGA est de 1,5 mg tous les jours, et peut être augmentée à 3 mg une fois par jour après réévaluation clinique. INVEGA n'ayant pas été étudié chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

### *Population pédiatrique*

*Schizophrénie* : La posologie recommandée pour l'instauration d'INVEGA dans le traitement de la schizophrénie chez les adolescents de 15 ans et plus est de 3 mg une fois par jour, administrée le matin.

Adolescents pesant  $< 51$  kg: la dose quotidienne maximale recommandée d'INVEGA est de 6 mg.

Adolescents pesant  $\geq 51$  kg: la dose quotidienne maximale recommandée d'INVEGA est de 12 mg.

L'adaptation posologique, lorsqu'elle est nécessaire, ne doit intervenir qu'après une réévaluation clinique des besoins individuels du patient.

Lorsqu'une augmentation de la dose est nécessaire, des paliers de 3 mg par jour sont recommandés et doivent généralement être espacés de 5 jours ou plus. La sécurité et l'efficacité d'INVEGA chez les adolescents âgés de 12 à 14 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation posologique ne peut être faite. Il n'est pas justifié d'utiliser INVEGA chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

*Troubles schizo-affectifs* : La sécurité et l'efficacité d'INVEGA dans le traitement des troubles schizo-affectifs chez les patients âgés de 12 à 17 ans n'a pas été étudiée ou établie. Il n'est pas justifié d'utiliser INVEGA chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

### *Autres populations particulières*

Aucune adaptation posologique d'INVEGA n'est recommandée du fait du sexe, de l'origine ethnique, ou chez les fumeurs.

### Mode d'administration

INVEGA est destiné à l'administration orale. Il doit être avalé en entier avec une boisson, et ne doit être ni mâché, ni divisé, ni écrasé. La substance active est contenue dans une enveloppe non absorbable destinée à libérer la substance active de façon contrôlée. L'enveloppe du comprimé, ainsi

que les composants insolubles du noyau du comprimé, est éliminée de l'organisme, les patients ne doivent pas s'inquiéter s'ils observent occasionnellement dans leurs selles quelque chose ressemblant à un comprimé.

L'administration d'INVEGA doit être standardisée par rapport à la prise de nourriture (voir rubrique 5.2). Le patient doit être informé de toujours prendre INVEGA à jeun ou de toujours le prendre avec le petit déjeuner et de ne pas alterner administration à jeun et administration avec le petit déjeuner.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active, à la rispéridone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Les patients présentant des troubles schizo-affectifs traités par la palipéridone doivent faire l'objet d'un suivi attentif afin de détecter un éventuel basculement des symptômes maniaques vers des symptômes dépressifs.

#### Intervalle QT

La prudence est nécessaire lorsqu'INVEGA est prescrit à des patients présentant une maladie cardiovasculaire connue ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT, et en cas d'utilisation concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

#### Syndrome malin des neuroleptiques

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN), caractérisé par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité du système nerveux autonome, une altération de la conscience et une élévation des taux sériques de créatine phosphokinase, a été rapporté avec la palipéridone. Des signes cliniques supplémentaires peuvent inclure une myoglobinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Si un patient développe des signes ou des symptômes indicatifs d'un SMN, tous les antipsychotiques, dont INVEGA doivent être arrêtés.

#### Dyskinésie tardive

Les médicaments qui possèdent des propriétés antagonistes dopaminergiques ont été associés à l'induction de dyskinésie tardive caractérisée par des mouvements anormaux involontaires, prédominant au niveau de la langue et/ou du visage. Si les signes et symptômes d'une dyskinésie tardive apparaissent, l'arrêt de tous les antipsychotiques, dont INVEGA doit être envisagé.

#### Leucopénie, neutropénie et agranulocytose

Des cas de leucopénie, neutropénie et agranulocytose ont été rapportés avec les antipsychotiques, dont INVEGA. Une agranulocytose a été très rarement rapportée (< 1/10 000 patients) lors de la surveillance après commercialisation. Les patients ayant des antécédents cliniquement significatifs de faible numération des globules blancs (NGB) ou de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse doivent être surveillés pendant les tous premiers mois de traitement et l'arrêt d'INVEGA doit être considéré au premier signe d'une baisse cliniquement significative de la NGB en l'absence d'autres facteurs causaux. Les patients ayant une neutropénie cliniquement significative doivent être attentivement surveillés pour une fièvre ou d'autres symptômes ou signes d'infection et traités rapidement si de tels symptômes ou signes apparaissent. Les patients ayant une neutropénie sévère (numération absolue de neutrophiles <  $1 \times 10^9/L$ ) doivent arrêter INVEGA et leur NGB doit être suivie jusqu'à rétablissement.

#### Hyperglycémie et diabète

Hyperglycémie, diabète et exacerbation d'un diabète préexistant ont été rapportés au cours du traitement par palipéridone. Dans certains cas, une prise de poids antérieure a été rapportée, ce qui peut être un facteur prédisposant. L'association à une acidocétose a été très rarement rapportée et l'association à un coma diabétique rarement rapportée. Une surveillance clinique appropriée est recommandée conformément aux recommandations relatives aux antipsychotiques. Les symptômes

d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie, et fatigue) doivent être recherchés chez les patients traités par antipsychotiques atypiques, y compris INVEGA. Une surveillance régulière doit être effectuée chez les patients diabétiques afin de détecter une aggravation de la glycémie.

#### Prise de poids

Une prise de poids significative a été rapportée avec l'utilisation d'INVEGA. Le poids doit être contrôlé régulièrement.

#### Hyperprolactinémie

Les études sur cultures de tissus suggèrent que la croissance cellulaire dans les tumeurs du sein chez l'Homme peut être stimulée par la prolactine. Bien qu'une association claire avec l'administration d'antipsychotiques n'ait pas été établie à ce jour dans les études cliniques et épidémiologiques, la prudence est recommandée chez les patients présentant des antécédents médicaux significatifs. La palipéridone doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant des tumeurs potentiellement prolactine-dépendantes.

#### Hypotension orthostatique

La palipéridone peut induire une hypotension orthostatique chez certains patients par son activité alpha-bloquante.

Sur la base des données poolées de 3 études, contrôlées versus placebo, sur 6 semaines, à doses fixes réalisées avec INVEGA (3, 6, 9 et 12 mg), une hypotension orthostatique a été rapportée chez 2,5% des sujets traités par INVEGA comparé à 0,8% des patients sous placebo. INVEGA doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue (par exemple, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde ou ischémie, anomalies de la conduction), maladie cérébrovasculaire, ou situation clinique prédisposant à une hypotension (par exemple, déshydratation et hypovolémie).

#### Convulsions

INVEGA doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsions ou d'autres situations cliniques pouvant potentiellement abaisser le seuil épileptogène.

#### Risque d'obstruction gastro-intestinale

INVEGA étant un comprimé non déformable et ne changeant pas significativement de forme au niveau du tractus gastro-intestinal, INVEGA ne doit généralement pas être administré à des patients présentant un rétrécissement gastro-intestinal sévère (pathologique ou iatrogène) ou chez des patients présentant une dysphagie ou ayant des difficultés importantes à avaler des comprimés. De rares cas de symptômes obstructifs ont été rapportés chez des patients ayant des sténoses connues associés à la prise de médicaments sous forme de formulations à libération contrôlée non déformables. Du fait de sa formulation à libération prolongée, INVEGA ne doit être administré que chez des patients pouvant avaler le comprimé en entier.

#### Situations cliniques diminuant le temps de transit gastro-intestinal

Les situations cliniques entraînant une diminution du temps de transit gastro-intestinal, par exemple les situations cliniques associées à une diarrhée chronique sévère, peuvent aboutir à une diminution de l'absorption de la palipéridone.

#### Insuffisance rénale

Les concentrations plasmatiques de palipéridone sont augmentées chez les patients présentant une insuffisance rénale et, de ce fait, une adaptation posologique peut être nécessaire chez certains patients (voir rubriques 4.2 et 5.2). Aucune donnée n'est disponible chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min. La palipéridone ne doit pas être utilisée chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min.

#### Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C). La prudence est recommandée lorsque la palipéridone est utilisée chez ces patients.

### Patients âgés déments

INVEGA n'a pas été étudié chez des patients âgés déments. En conséquence, l'expérience acquise avec la rispéridone est considérée également valable pour la palipéridone.

#### *Mortalité globale*

Dans une méta-analyse portant sur 17 essais cliniques contrôlés, des patients âgés déments traités par d'autres antipsychotiques atypiques, incluant la rispéridone, l'aripiprazole, l'olanzapine, et la quétiapine ont présenté une augmentation du risque de mortalité comparé au placebo. Chez les patients traités par la rispéridone, la mortalité était de 4% comparée à 3,1% par le placebo.

#### *Effets indésirables cérébrovasculaires*

Une augmentation du risque d'événements indésirables cérébrovasculaires d'un facteur 3 a été observée dans des essais cliniques randomisés contrôlés versus placebo réalisés chez des patients déments avec certains antipsychotiques atypiques, incluant la rispéridone, l'aripiprazole et l'olanzapine. Le mécanisme de cette augmentation du risque est inconnu. INVEGA sera utilisé avec prudence chez les patients âgés déments présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

### Maladie de Parkinson et démence à Corps de Lewy

Les prescripteurs doivent évaluer les risques versus les bénéfices de la prescription d'INVEGA chez les patients présentant une maladie de Parkinson ou une démence à Corps de Lewy, ces deux groupes pouvant présenter une augmentation du risque de survenue d'un Syndrome Malin des Neuroleptiques ainsi qu'une sensibilité accrue aux antipsychotiques. Les manifestations de cette hypersensibilité peuvent inclure confusion, obnubilation, instabilité posturale avec chutes fréquentes, en plus des symptômes extrapyramidaux.

### Priapisme

La survenue d'un priapisme a été rapportée avec les médicaments antipsychotiques (dont la rispéridone) ayant des propriétés alpha-bloquantes adrénergiques. Après commercialisation, des cas de priapisme ont également été rapportés avec la palipéridone qui est le métabolite actif de la rispéridone. Les patients doivent donc être informés qu'ils doivent consulter d'urgence un médecin si le priapisme n'a pas disparu au bout de 3 à 4 heures.

### Régulation de la température corporelle

Une altération de la capacité corporelle à diminuer la température corporelle centrale a été rapportée avec les médicaments antipsychotiques. La prudence est recommandée en cas de prescription d'INVEGA à des patients susceptibles d'être exposés à certaines situations pouvant contribuer à une augmentation de la température corporelle centrale, par exemple exercice physique intense, exposition à une température extrême, traitement concomitant par des médicaments ayant une activité anticholinergique ou existence d'une déshydratation.

### Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec les médicaments antipsychotiques. Les patients traités par des antipsychotiques présentant souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tout facteur de risque potentiel de TEV doit être identifié avant et pendant le traitement par INVEGA et des mesures préventives doivent être mises en œuvre.

### Effet antiémétique

Un effet antiémétique a été observé au cours des études précliniques réalisées avec la palipéridone. Cet effet, lorsqu'il survient chez l'homme, peut masquer les signes et symptômes d'un surdosage avec certains médicaments ou certaines situations cliniques telles qu'une occlusion intestinale, un syndrome de Reye et une tumeur cérébrale.

### Population pédiatrique

L'effet sédatif d'INVEGA doit être étroitement surveillé dans cette population. Un changement de l'heure d'administration d'INVEGA peut améliorer l'impact de l'effet sédatif sur le patient.

Etant donné l'impact potentiel d'une hyperprolactinémie prolongée sur la croissance et la maturation sexuelle chez les adolescents, une évaluation clinique régulière de la fonction endocrinienne doit être envisagée, avec notamment un suivi de la taille, du poids, de la maturation sexuelle, un suivi de la fonction menstruelle et des autres effets potentiellement liés à la prolactine.

Pendant le traitement par INVEGA, une recherche régulière de symptôme extrapyramidaux et d'autres troubles des mouvements doit également être réalisée.

Pour les recommandations posologiques spécifiques à la population pédiatrique, voir la rubrique 4.2.

#### Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire

Un syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez des patients traités par des médicaments antagonistes des récepteurs alpha1a-adrénergiques, tels que INVEGA (voir rubrique 4.8).

Le SIHP peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'opération. L'utilisation actuelle ou antérieure de médicaments ayant un effet antagoniste des récepteurs alpha1a-adrénergiques doit être portée à la connaissance du chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention chirurgicale. Le bénéfice potentiel de l'arrêt du traitement par alpha1-bloquant avant l'intervention chirurgicale de la cataracte n'a pas été établi et doit être mis en balance avec le risque d'arrêt du traitement antipsychotique.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

La prudence est recommandée lorsque INVEGA est prescrit concomitamment avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, par exemple les antiarythmiques de Classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) et les antiarythmiques de Classe III (par exemple, amiodarone, sotalol), certains antihistaminiques, certains autres antipsychotiques et certains antipaludéens (par exemple, méfloquine).

#### Effet d'INVEGA sur d'autres médicaments

La palipéridone ne devrait pas entraîner d'interactions pharmacocinétiques cliniquement importantes avec les médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P-450. Les études *in vitro* indiquent que la palipéridone n'est pas un inducteur de l'activité du CYP1A2.

Compte tenu des effets primaires de la palipéridone sur le système nerveux central (voir rubrique 4.8), INVEGA sera utilisé avec prudence en association avec d'autres médicaments agissant au niveau central, par exemple, les anxiolytiques, la majorité des antipsychotiques, les hypnotiques, les opiacés, etc. ou avec l'alcool.

La palipéridone peut antagoniser l'effet de la lévodopa et d'autres agonistes dopaminergiques. Lorsque cette association s'avère nécessaire, en particulier au stade terminal de la maladie de Parkinson, la dose efficace la plus faible des deux traitements doit être prescrite.

Du fait de son potentiel à induire une hypotension orthostatique (voir rubrique 4.4), un effet additif peut être observé lorsqu'INVEGA est administré avec d'autres médicaments ayant ce potentiel, par exemple, autres antipsychotiques, antidépresseurs tricycliques.

La prudence est recommandée lorsque la palipéridone est associée à d'autres médicaments connus pour diminuer le seuil épileptogène (par exemple, phénothiazines ou butyrophénones, clozapine, tricycliques ou IRSS, tramadol, méfloquine, etc.).

Aucune étude d'interaction entre INVEGA et le lithium n'a été réalisée ; toutefois, une interaction pharmacocinétique est peu probable.

La co-administration d'INVEGA 12 mg une fois par jour avec le divalproex de sodium sous forme de comprimés à libération prolongée (500 mg à 2 000 mg une fois par jour) n'a pas affecté la pharmacocinétique du valproate à l'état d'équilibre. La co-administration d'INVEGA avec le divalproex de sodium sous forme de comprimés à libération prolongée a augmenté l'exposition à la palipéridone (voir ci-dessous).

#### Effet potentiels d'autres médicaments sur INVEGA

Les études *in vitro* indiquent que le CYP2D6 et le CYP3A4 peuvent interférer de façon minime avec le métabolisme de la palipéridone, mais qu'il n'existe pas de données *in vitro* ni *in vivo* indiquant que ces isoenzymes jouent un rôle significatif sur le métabolisme de la palipéridone. L'administration concomitante d'INVEGA avec la paroxétine, un puissant inhibiteur du CYP2D6, n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la palipéridone. Les études *in vitro* ont montré que la palipéridone est un substrat de la glycoprotéine-P (P-gp).

La co-administration d'INVEGA une fois par jour avec de la carbamazépine administrée deux fois par jour à la dose de 200 mg a entraîné une diminution d'environ 37% de la  $C_{max}$  et de l'ASC moyennes de la palipéridone à l'état d'équilibre. Cette diminution est due, pour une large part, à une augmentation de 35% de la clairance rénale de la palipéridone résultant probablement de l'induction de la P-gp rénale par la carbamazépine. Une diminution mineure de la quantité de produit inchangé excrétée dans l'urine suggère qu'il y a peu d'effet sur le métabolisme via le CYP ou sur la biodisponibilité de la palipéridone au cours d'une co-administration avec la carbamazépine. Des diminutions plus importantes des concentrations plasmatiques de palipéridone peuvent survenir avec des doses plus élevées de carbamazépine. Lors de l'initiation de la carbamazépine, la posologie d'INVEGA devra être réévaluée et si nécessaire augmentée. Inversement, lors de l'arrêt de la carbamazépine, la posologie d'INVEGA devra être réévaluée et si nécessaire diminuée. L'induction complète est atteinte en 2 à 3 semaines et après arrêt de l'inducteur l'effet disparaît dans un délai similaire. D'autres médicaments ou produits à base de plantes qui sont des inducteurs, par exemple la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent avoir des effets similaires sur la palipéridone.

Les médicaments modifiant le temps de transit gastro-intestinal peuvent modifier l'absorption de la palipéridone, par exemple, le métoprolamide.

La co-administration d'une dose unique d'INVEGA 12 mg avec le divalproex de sodium sous forme de comprimés à libération prolongée (deux comprimés de 500 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation d'environ 50 % de la  $C_{max}$  et de l'ASC de la palipéridone. Une réduction de la posologie d'INVEGA doit être envisagée lorsque INVEGA est co-administré avec du valproate après évaluation clinique.

#### Utilisation concomitante d'INVEGA avec la rispéridone

L'utilisation concomitante d'INVEGA avec la rispéridone orale n'est pas recommandée car la palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone et l'association des deux peut entraîner une exposition cumulative à la palipéridone.

#### Population pédiatrique

Les études d'interactions ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de la palipéridone pendant la grossesse. La palipéridone n'a pas montré d'effets tératogènes au cours des études chez l'animal, mais d'autres types de toxicité sur la reproduction ont été observés (voir rubrique 5.3). Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont palipéridone) pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque de réactions indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, trouble de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement

surveillés. INVEGA ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf si manifestement nécessaire. Lorsque l'arrêt est nécessaire au cours de la grossesse, il ne doit pas être réalisé de façon soudaine.

#### Allaitement

La palipéridone est excrétée dans le lait maternel en quantités suffisantes pour que des effets sur le nourrisson allaité soient possibles lorsque des doses thérapeutiques sont administrées à la femme au cours de l'allaitement. INVEGA ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

#### Fertilité

Aucun effet pertinent n'a été observé dans les études non cliniques.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

La palipéridone peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines due à des effets potentiels sur le système nerveux et la vision (voir rubrique 4.8). En conséquence, les patients doivent être informés de ne pas conduire ou utiliser de machines jusqu'à ce que leur sensibilité individuelle à INVEGA soit connue.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Adultes

##### *Résumé du profil de sécurité d'emploi*

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques chez l'adulte ont été céphalée, insomnie, sédation/somnolence, parkinsonisme, akathisie, tachycardie, tremblement, dystonie, infection des voies respiratoires supérieures, anxiété, sensation vertigineuse, prise de poids, nausée, agitation, constipation, vomissement, fatigue, dépression, dyspepsie, diarrhée, sécheresse buccale, douleur dentaire, douleur musculo-squelettique, hypertension, asthénie, douleur dorsale, allongement de l'intervalle QT et toux.

Les EI qui sont apparus dose-dépendants incluaient céphalée, sédation/somnolence, parkinsonisme, akathisie, tachycardie, dystonie, sensation vertigineuse, tremblement, infection des voies respiratoires supérieures, dyspepsie, et douleur musculo-squelettique.

Dans les études chez des patients atteints de trouble schizo-affectif, une plus grande proportion de sujets dans le groupe recevant INVEGA dose totale et un traitement concomitant comme un antidépresseur ou un thymorégulateur a présenté des effets indésirables par rapport aux sujets traités en monothérapie par INVEGA.

#### Liste récapitulative des effets indésirables

Les effets suivants sont tous les EI rapportés au cours des essais cliniques et de l'expérience après commercialisation avec la palipéridone par catégorie de fréquence estimée à partir des essais cliniques INVEGA réalisés chez l'adulte. Les termes et fréquences suivants sont utilisés : *très fréquent* ( $\geq 1/10$ ), *fréquent* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *peu fréquent* ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), *rare* ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), *très rare* ( $< 1/10\ 000$ ) et *fréquence indéterminée* (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

| Classes de Systèmes Organes       | Effet indésirable |   |  |   |              |
|-----------------------------------|-------------------|---|--|---|--------------|
|                                   | Fréquence         |   |  |   |              |
|                                   | Très fréquent     | Fréquent  | Peu fréquent   | Rare  | Indéterminée |
| <b>Infections et infestations</b> |                   | bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, infection des voies urinaires, grippe | pneumonie, infection des voies respiratoires, cystite, infection auriculaire, amygdalite | infection oculaire, onychomycose, cellulite, acarodermatite |              |

| Classes de Systèmes Organes                                | Effet indésirable   |  |  |  |                  |
|--|---|--|--|--|------------------|
|  | Fréquence   |  |  |  |                  |
|  | Très fréquent   | Fréquent   | Peu fréquent   | Rare   | Indéterminée     |
| <b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> |   |  | diminution de la numération des globules blancs, thrombocytopenie, anémie, diminution de l'hématocrite   | agranulocytose <sup>c</sup> , neutropénie, augmentation de la numération des éosinophiles  |                  |
| <b>Affections du système immunitaire</b>                   |   |  |  | réaction anaphylactique, hypersensibilité  |                  |
| <b>Affections endocriniennes</b>                           |   |  | hyperprolactinémie <sup>a</sup>  | sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique <sup>c</sup> , présence de glucose dans les urines,  |                  |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>          |   | prise de poids, augmentation de l'appétit, perte de poids, diminution de l'appétit                 | diabète <sup>d</sup> , hyperglycémie, augmentation du tour de taille, anorexie, augmentation des triglycérides sanguins  | intoxication à l'eau, acidocétose diabétique <sup>c</sup> , hypoglycémie, polydipsie, augmentation du cholestérol sanguin  | hyperinsulinémie |
| <b>Affections psychiatriques</b>                           | insomnie <sup>c</sup>   | manie, agitation, dépression, anxiété  | trouble du sommeil, état de confusion, diminution de la libido, anorgasmie, nervosité, cauchemar   | émoussement affectif <sup>c</sup>  |                  |
| <b>Affections du système nerveux</b>                       | parkinsonisme <sup>b</sup> , akathisie <sup>b</sup> , sédation/somnolence, céphalée | dystonie <sup>b</sup> , sensation vertigineuse, dyskinésie <sup>b</sup> , tremblement <sup>b</sup> | dyskinésie tardive, convulsion <sup>e</sup> , syncope, hyperactivité, psychomotrice, vertige orthostatique, perturbation de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie | syndrome malin des neuroleptiques, ischémie cérébrale, non réponse aux stimuli <sup>c</sup> , perte de conscience, diminution du niveau de la conscience <sup>c</sup> , coma diabétique <sup>c</sup> , trouble de l'équilibre, coordination anormale, titubation céphalique <sup>c</sup> |                  |
| <b>Affections oculaires</b>                                |   | vision trouble   | photophobie, conjonctivite, sécheresse oculaire  | glaucome, trouble du mouvement oculaire <sup>c</sup> , révélsion oculaire <sup>c</sup> , augmentation du larmoiement, hyperémie oculaire   |                  |
| <b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>            |   |  | vertiges, acouphènes, douleur auriculaire  |  |                  |

| Classes de Systèmes Organes                                   | Effet indésirable |   |   |   |                       |
|---|-------------------|---|---|---|-----------------------|
|   | Fréquence         |   |   |   |                       |
|   | Très fréquent     | Fréquent  | Peu fréquent  | Rare  | Indéterminée          |
| <b>Affections cardiaques</b>                                  |                   | bloc auriculo ventriculaire, trouble de la conduction, allongement de l'intervalle QT, bradycardie, tachycardie                   | arythmie sinusale, électrocardiogramme anormal, palpitations  | fibrillation auriculaire, syndrome de la tachycardie orthostatique posturale <sup>c</sup>   |                       |
| <b>Affections vasculaires</b>                                 |                   | hypotension orthostatique, hypertension   | hypotension   | embolie pulmonaire, thrombose veineuse, ischémie, bouffées de chaleur   |                       |
| <b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> |                   | douleur pharyngolaryngée, toux, congestion nasale   | dyspnée, sifflements, épistaxis   | syndrome d'apnée du sommeil, hyperventilation, pneumonie d'aspiration, congestion des voies respiratoires, dysphonie                      | congestion pulmonaire |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                         |                   | douleur abdominale, gêne abdominale, vomissement, nausée, constipation, diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale, douleur dentaire | gonflement de la langue, gastro-entérite, dysphagie, flatulence   | pancréatite <sup>c</sup> , occlusion intestinale, iléus, incontinence fécale, fécalome <sup>c</sup> , chéilite                            |                       |
| <b>Affections hépatobiliaires</b>                             |                   | augmentation des transaminases  | augmentation des gamma-glutamyltransférases, augmentation des enzymes hépatiques  | jaunisse  |                       |
| <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>          |                   | prurit, rash  | urticaire, alopecie, eczéma, acné   | angioedème, toxidermie <sup>c</sup> , hyperkératose, sécheresse cutanée, érythème, dyschromie cutanée, dermatite séborrhéique, pellicules |                       |
| <b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>        |                   | douleur musculo-squelettique, douleur dorsale, arthralgie   | augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, spasmes musculaires, raideur articulaire, tuméfaction articulaire, faiblesse musculaire, douleur au niveau du cou | rhabdomyolyse <sup>c</sup> , posture anormale <sup>c</sup>  |                       |
| <b>Affections du rein et des voies urinaires</b>              |                   |   | incontinence urinaire, pollakiurie, rétention urinaire, dysurie   |   |                       |

| Classes de Systèmes Organes   | Effet indésirable |                            |   |   |              |
|---|-------------------|----------------------------|---|---|--------------|
|   | Fréquence         |                            |   |   |              |
|   | Très fréquent     | Fréquent                   | Peu fréquent  | Rare  | Indéterminée |
| <b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b>           |                   |                            |   | syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir rubrique 4.6) <sup>c</sup>   |              |
| <b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>            |                   | aménorrhée                 | dysfonctionnement érectile, trouble de l'éjaculation, trouble menstruel <sup>e</sup> , galactorrhée, dysfonction sexuelle, douleur mammaire, gêne mammaire        | priapisme <sup>c</sup> , menstruation retardée <sup>c</sup> , gynécomastie, engorgement mammaire, accroissement mammaire <sup>c</sup> , écoulement mammaire, écoulement vaginal |              |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>      |                   | pyrexie, asthénie, fatigue | œdème de la face, œdème <sup>e</sup> , frissons, augmentation de la température corporelle, démarche anormale, soif, douleur thoracique, gêne thoracique, malaise | hypothermie <sup>c</sup> , diminution de la température corporelle <sup>c</sup> , syndrome de sevrage médicamenteux <sup>c</sup> , induration <sup>e</sup> ,                    |              |
| <b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b> |                   |                            | chute   |   |              |

<sup>a</sup> Se référer à « Hyperprolactinémie » ci-dessous.

<sup>b</sup> Se référer à « Symptômes extrapyramidaux » ci-dessous

<sup>c</sup> Non observé lors des études cliniques INVEGA mais observé dans l'environnement post-commercialisation avec la palipéridone.

<sup>d</sup> Dans les essais pivots contrôlés versus placebo, un diabète a été rapporté chez 0,05 % des sujets traités par INVEGA comparé à un taux de 0 % dans le groupe placebo. L'incidence globale de tous les essais cliniques était de 0,14 % chez les sujets traités par INVEGA.

<sup>e</sup> **L'insomnie inclut** : insomnie initiale, insomnie du milieu de la nuit ; **la convulsion inclut** : crise de Grand mal ; **l'œdème inclut** : œdème généralisé, œdème périphérique, œdème qui prend le godet ; **les troubles menstruels incluent** : menstruation irrégulière, oligoménorrhée.

#### Effets indésirables observés avec les formulations à base de rispéridone

La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone, par conséquent, les profils des effets indésirables de ces composés (incluant les deux formulations orale et injectable) s'appliquent l'un à l'autre. En plus des effets indésirables ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été observés lors de l'utilisation de produits à base de rispéridone et peuvent être attendus avec INVEGA.

**Affections du système nerveux**: trouble cérébrovasculaire

**Affections oculaires**: syndrome de l'iris hypotonique (peropératoire)

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

#### Description de certains effets indésirables

##### *Symptômes extrapyramidaux (SEP)*

Dans les essais cliniques dans la schizophrénie, il n'a pas été observé de différence entre le placebo et les doses de 3 et 6 mg d'INVEGA. Un effet dose-dépendant a été observé pour les SEP aux 2 doses les plus élevées d'INVEGA (9 et 12 mg). Dans les études dans les troubles schizo-affectifs, l'incidence

des SEP a été observée à un taux plus élevé dans tous les groupes de doses par rapport au placebo, sans corrélation claire avec la dose.

Les symptômes extrapyramidaux incluaient une analyse poolée des termes suivants : parkinsonisme (incluant hypersécrétion salivaire, raideur musculosquelettique, parkinsonisme, salivation, phénomène de la roue dentée, bradykinésie, hypokinésie, faciès figé, tension musculaire, akinésie, rigidité de la nuque, rigidité musculaire, démarche parkinsonienne et réflexe palpébral anormal, tremblement parkinsonien de repos), akathisie (incluant akathisie, impatience, hyperkinésie et syndrome des jambes sans repos), dyskinésie (dyskinésie, contractions musculaires, choréoathétose, athétose et myoclonie), dystonie (incluant dystonie, hypertonie, torticolis, contractions musculaires involontaires, contracture musculaire, blépharospasme, oculogyration, paralysie de la langue, spasme facial, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, spasme oropharyngé, pleurothotonus, spasme de la langue et trismus) et tremblement. Il est à noter qu'un spectre plus large de symptômes sont inclus, qui n'ont pas nécessairement une origine extrapyramidale.

#### *Prise de poids*

Dans les essais cliniques dans la schizophrénie, les pourcentages de patients atteignant le critère de prise de poids  $\geq 7\%$  ont été comparés, montrant une incidence comparable de prise de poids pour INVEGA aux doses de 3 mg et 6 mg par rapport au placebo, et une incidence plus élevée de prise de poids pour INVEGA à 9 mg et 12 mg par rapport au placebo.

Dans les essais cliniques dans les troubles schizo-affectifs, un pourcentage plus élevé de patients traités par INVEGA (5%) a présenté une prise de poids  $\geq 7\%$  par rapport au groupe placebo (1%). Dans l'étude portant sur deux groupes de doses (voir rubrique 5.1), la prise de poids  $\geq 7\%$  était de 3% dans le groupe à la dose la plus faible (3–6 mg), de 7% dans le groupe à la dose la plus élevée (9–12 mg) et de 1% dans le groupe placebo.

#### *Hyperprolactinémie*

Dans les essais cliniques dans la schizophrénie, des augmentations de la prolactine sérique ont été observées avec INVEGA chez 67% des sujets. Des effets indésirables pouvant suggérer une augmentation du taux de prolactine (par exemple, aménorrhée, galactorrhée, troubles menstruels, gynécomastie) ont été rapportés au total chez 2% des sujets. Les augmentations maximales moyennes des concentrations sériques de prolactine ont généralement été observées au Jour 15 du traitement, mais restaient au dessus des valeurs initiales à la fin de l'étude.

#### Effets de classe

Un allongement du QT, des arythmies ventriculaires (fibrillations ventriculaires, tachycardies ventriculaires), une mort subite inexplicée, un arrêt cardiaque et des torsades de pointes peuvent survenir avec les antipsychotiques. Des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires ainsi que de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les antipsychotiques - Fréquence inconnue.

La palipéridone est un métabolite actif de la rispéridone. Le profil de tolérance de la rispéridone peut être pertinent.

#### Sujet âgé

Dans une étude réalisée chez des sujets âgés schizophrènes, le profil de sécurité était similaire à celui observé chez des sujets non âgés. INVEGA n'a pas été étudié chez les sujets âgés déments. Dans des essais cliniques avec certains autres antipsychotiques atypiques, une augmentation des risques de décès et d'accidents cérébrovasculaires a été rapportée (voir rubrique 4.4).

#### Population pédiatrique

##### *Résumé du profil de sécurité d'emploi*

Dans une étude clinique à court terme et deux études à plus long terme avec la palipéridone orale en comprimé à libération prolongée conduite chez des adolescents de 12 ans et plus souffrant de schizophrénie, le profil de sécurité général était similaire à celui observé chez l'adulte. Dans la population poolée des adolescents souffrant de schizophrénie (12 ans et plus, N=545) exposés à

INVEGA, la fréquence et le type d'effets indésirables étaient similaires à ceux observés chez l'adulte, à l'exception des EI suivants, qui ont été rapportés plus fréquemment chez les adolescents que chez les adultes recevant INVEGA (et plus fréquemment qu'avec le placebo) : sédation/somnolence, parkinsonisme, prise de poids, infection des voies respiratoires supérieures, akathisie et tremblements ont été rapportés très fréquemment ( $\geq 1/10$ ) chez les adolescents ; douleurs abdominales, galactorrhée, gynécomastie, acné, dysarthrie, gastroentérite, épistaxis, infection auriculaire, augmentation des triglycérides sanguins, et vertiges ont été rapportés fréquemment ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) chez les adolescents.

#### *Symptômes extrapyramidaux (SEP)*

Dans l'étude à court terme contrôlée versus placebo réalisée à dose fixe chez l'adolescent, l'incidence des SEP était supérieure quelle que soit la dose d'INVEGA par rapport à celle obtenue sous placebo, avec une fréquence accrue aux plus fortes doses d'INVEGA. Dans toutes les études réalisées chez l'adolescent, les SEP étaient plus fréquents chez les adolescents que chez les adultes quelle que soit la dose d'INVEGA.

#### *Prise de poids*

Dans l'étude à court terme contrôlée versus placebo réalisée à dose fixe chez l'adolescent, le pourcentage de sujets ayant présenté une prise de poids  $\geq 7\%$  était plus important chez les sujets traités par INVEGA (6-19% selon la dose) par rapport aux sujets ayant reçu le placebo (2%). Il n'y a pas de relation dose-effet claire. Dans l'étude à long terme réalisée sur 2 ans, les sujets ayant été exposés à INVEGA durant l'étude en double aveugle et en ouvert, une prise de poids modérée (4,9 kg) a été rapportée.

Chez les adolescents, la prise de poids doit être évaluée par rapport à la croissance pondérale normale attendue.

#### *Prolactine*

Dans l'étude réalisée sur une durée allant jusqu'à 2 ans avec INVEGA en ouvert chez des adolescents souffrant de schizophrénie, l'incidence d'une élévation du niveau sérique de prolactine était de 48 % chez les femmes et de 60 % chez les hommes. Les effets indésirables suggérant une augmentation du taux de prolactine (par exemple, aménorrhée, galactorrhée, troubles menstruels, gynécomastie) ont été rapportés chez 9,3 % de l'ensemble des sujets.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

En général, les signes et symptômes attendus sont ceux résultant d'une exacerbation des effets pharmacologiques connus de la palipéridone, à savoir somnolence et sédation, tachycardie et hypotension, allongement de l'intervalle QT et effets extrapyramidaux. Des torsades de pointes et des fibrillations ventriculaires ont été rapportées en relation avec un surdosage. En cas de surdosage aigu, l'implication possible de plusieurs médicaments doit être prise en compte.

La forme à libération prolongée doit être prise en compte dans l'évaluation des besoins en traitement et du rétablissement. Il n'existe pas d'antidote spécifique à la palipéridone. Des mesures générales de maintien des fonctions vitales doivent être mises en place. Établir et maintenir l'accès aux voies aériennes supérieures et assurer une oxygénation et une ventilation adéquates. Le suivi cardiovasculaire doit débuter immédiatement et doit inclure un suivi électrocardiographique en continu pour détecter d'éventuelles arythmies. Une hypotension et un collapsus circulatoire doivent être traités par des mesures appropriées telles que perfusion intraveineuse de fluides et/ou d'agents sympathomimétiques. Un lavage gastrique (après intubation si le patient est inconscient) et une administration de charbon actif en même temps qu'un laxatif doivent être envisagés. En cas de

symptômes extrapyramidaux sévères, des agents anticholinergiques doivent être administrés. Une supervision et un suivi rapprochés doivent être poursuivis jusqu'au rétablissement du patient.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psycholeptiques, autres antipsychotiques code ATC: N05AX13.

INVEGA contient un mélange racémique de palipéridone (+) et (-).

#### Mécanisme d'action

La palipéridone est un agent sélectif bloquant les effets des monoamines, dont les propriétés pharmacologiques sont différentes de celles des neuroleptiques conventionnels. La palipéridone se lie fortement aux récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> et dopaminergiques D<sub>2</sub>. La palipéridone bloque également les récepteurs alpha<sub>1</sub>-adrénergiques et bloque, à un moindre degré, les récepteurs histaminergiques H<sub>1</sub> et alpha<sub>2</sub>-adrénergiques. L'activité pharmacologique des énantiomères (+) et (-) de la palipéridone est qualitativement et quantitativement comparable.

La palipéridone ne se lie pas aux récepteurs cholinergiques. Même si la palipéridone est un puissant antagoniste D<sub>2</sub>, qui est considéré comme responsable de l'effet bénéfique sur les symptômes positifs de la schizophrénie, elle entraîne moins de catalepsie et diminue à un moindre degré les fonctions motrices que les neuroleptiques conventionnels. L'antagonisme sérotoninergique central dominant peut diminuer la capacité de la palipéridone à induire des effets indésirables extrapyramidaux.

#### Efficacité clinique

##### *Schizophrénie*

L'efficacité d'INVEGA dans le traitement de la schizophrénie a été établie au cours de 3 études multicentriques, contrôlées versus placebo, en double aveugle, de 6 semaines, chez des sujets répondant aux critères du DSM-IV de la schizophrénie. Les doses d'INVEGA, variables selon les 3 études, allaient de 3 à 15 mg une fois par jour. Le critère primaire d'efficacité a été défini comme la diminution des scores totaux à l'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) comme indiqué dans le tableau ci-dessous. L'échelle PANSS est un inventaire validé de plusieurs items portant sur cinq facteurs afin d'évaluer : les symptômes positifs, les symptômes négatifs, les pensées désorganisées, l'excitation/l'hostilité incontrôlée et l'anxiété/la dépression. Toutes les doses d'INVEGA testées se sont différenciées du placebo au jour 4 (p<0,05). Les critères secondaires prédéfinis incluaient l'échelle PSP (Personal and Social Performance) et l'échelle CGI-S (Clinical Global Impression-Severity). Dans chacune des 3 études, INVEGA était supérieur au placebo sur la PSP et la CGI-S. L'efficacité a également été évaluée en calculant la réponse au traitement (définie comme une diminution du score total à l'échelle PANSS ≥ 30%) en tant que critère d'évaluation secondaire.

| Études sur la schizophrénie : Score total à l'échelle Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) pour la schizophrénie – Variations entre l'état initial et la dernière évaluation - Données en LOCF dans les études R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, et R076477-SCH-305 : Analyse en intention de traiter |              |                |                |                |                 |
|---|--------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
|   | Placebo      | INVEGA<br>3 mg | INVEGA<br>6 mg | INVEGA<br>9 mg | INVEGA<br>12 mg |
| <b>R076477-SCH-303</b>  | (N=126)      |                | (N=123)        | (N=122)        | (N=129)         |
| Moyenne à la ligne de base (ET)   | 94,1 (10,74) |                | 94,3 (10,48)   | 93,2 (11,90)   | 94,6 (10,98)    |
| Variation moyenne (ET)  | -4,1 (23,16) |                | -17,9 (22,23)  | -17,2 (20,23)  | -23,3 (20,12)   |
| Valeur de p (vs. placebo)   |              |                | <0,001         | <0,001         | <0,001          |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)   |              |                | -13,7 (2,63)   | -13,5 (2,63)   | -18,9 (2,60)    |

|   |              |               |               |               |               |
|---|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>R076477-SCH-304</b>                      | (N=105)      |               | (N=111)       |               | (N=111)       |
| Moyenne à la ligne de base (ET)             | 93,6 (11,71) |               | 92,3 (11,96)  |               | 94,1 (11,42)  |
| Variation moyenne (ET)                      | -8,0 (21,48) |               | -15,7 (18,89) |               | -17,5 (19,83) |
| Valeur de p (vs. placebo)                   |              |               | 0,006         |               | <0,001        |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES) |              |               | -7,0 (2,36)   |               | -8,5 (2,35)   |
| <b>R076477-SCH-305</b>                      | (N=120)      | (N=123)       |               | (N=123)       |               |
| Moyenne à la ligne de base (ET)             | 93,9 (12,66) | 91,6 (12,19)  |               | 93,9 (13,20)  |               |
| Variation moyenne (ET)                      | -2,8 (20,89) | -15,0 (19,61) |               | -16,3 (21,81) |               |
| Valeur de p (vs. placebo)                   |              | <0,001        |               | <0,001        |               |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES) |              | -11,6 (2,35)  |               | -12,9 (2,34)  |               |

Note : Les variations négatives des scores correspondent à une amélioration. Dans les 3 études, un contrôle actif (olanzapine à la dose de 10 mg) était inclus. LOCF – last observation carried forward (Dernière observation rapportée). La version 1–7 de la PANSS a été utilisée. Une dose de 15 mg était également incluse dans l'étude R076477-SCH-305, mais les résultats ne sont pas présentés car cette dose est supérieure à la dose journalière maximale recommandée de 12 mg.

| Études sur la schizophrénie : Proportion de patients répondeurs lors de la dernière évaluation. |           |                |                |                |                 |
|---|-----------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| Études R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, et R076477-SCH-305 : Analyse en intention de traiter   |           |                |                |                |                 |
|   | Placebo   | INVEGA<br>3 mg | INVEGA<br>6 mg | INVEGA<br>9 mg | INVEGA<br>12 mg |
| <b>R076477-SCH-303</b>  |           |                |                |                |                 |
| N   | 126       |                | 123            | 122            | 129             |
| Répondeur, n (%)  | 38 (30,2) |                | 69 (56,1)      | 62 (50,8)      | 79 (61,2)       |
| Non-répondeur, n (%)  | 88 (69,8) |                | 54 (43,9)      | 60 (49,2)      | 50 (38,8)       |
| Valeur de p (vs placebo)  | --        |                | <0,001         | 0,001          | <0,001          |
| <b>R076477-SCH-304</b>  |           |                |                |                |                 |
| N   | 105       |                | 110            |                | 111             |
| Répondeur, n (%)  | 36 (34,3) |                | 55 (50,0)      |                | 57 (51,4)       |
| Non-répondeur, n (%)  | 69 (65,7) |                | 55 (50,0)      |                | 54 (48,6)       |
| Valeur de p (vs placebo)  | --        |                | 0,025          |                | 0,012           |
| <b>R076477-SCH-305</b>  |           |                |                |                |                 |
| N   | 120       | 123            |                | 123            |                 |
| Répondeur, n (%)  | 22 (18,3) | 49 (39,8)      |                | 56 (45,5)      |                 |
| Non-répondeur, n (%)  | 98 (81,7) | 74 (60,2)      |                | 67 (54,5)      |                 |
| Valeur de p (vs placebo)  | --        | 0,001          |                | <0,001         |                 |

Dans un essai long terme conçu pour évaluer le maintien de l'effet, INVEGA était significativement plus efficace que le placebo sur le maintien du contrôle des symptômes et pour retarder la survenue des rechutes de la schizophrénie. Après avoir été traités pour un épisode aigu pendant 6 semaines et avoir été stabilisés pendant 8 semaines supplémentaires par INVEGA (à des doses allant de 3 à 15 mg une fois par jour), les patients étaient ensuite randomisés en double aveugle afin soit de continuer avec INVEGA ou soit avec le placebo jusqu'à survenue d'une rechute des symptômes de la schizophrénie. L'essai a été arrêté prématurément pour des raisons d'efficacité en montrant un délai avant rechute significativement plus long avec INVEGA comparé au placebo ( $p=0,0053$ ).

#### *Troubles schizo-affectifs*

L'efficacité d'INVEGA dans le traitement aigu des symptômes psychotiques ou maniaques des troubles schizo-affectifs a été établie dans deux essais de six semaines contrôlés versus placebo chez des patients adultes non âgés. Les patients recrutés 1) répondaient aux critères DSM-IV des troubles schizo-affectifs, confirmés par l'entrevue clinique structurée pour les troubles DSM-IV, 2) présentaient un score total d'au moins 60 sur l'échelle Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), et 3) présentaient d'importants symptômes thymiques, confirmés par un score d'au moins 16 sur l'échelle Young Mania Rating Scale (YMRS) et/ou sur l'échelle Hamilton Depression Rating Scale 21 (HAM-D 21). La population étudiée incluait des patients présentant un trouble schizo-affectif de type bipolaire et dépressif. Dans l'un de ces essais, l'efficacité a été évaluée chez 211 patients ayant reçu des doses flexibles d'INVEGA (3-12 mg une fois par jour). Dans l'autre étude, l'efficacité a été

évaluée chez 203 patients ayant reçu l'une des deux posologies d'INVEGA : 6 mg avec la possibilité de réduire à 3 mg (n = 105) ou 12 mg avec la possibilité de réduire à 9 mg (n = 98) une fois par jour. Ces deux études incluait des patients ayant reçu INVEGA soit en monothérapie soit en association à des thymorégulateurs et/ou des antidépresseurs. La prise s'effectuait le matin en dehors ou au cours des repas. L'efficacité a été évaluée en utilisant l'échelle PANSS.

Le groupe INVEGA de l'étude à dose flexible (entre 3 et 12 mg/jour, soit une dose modale moyenne de 8,6 mg/jour) et le groupe à la dose la plus élevée d'INVEGA dans l'étude à 2 posologies (12 mg/jour avec la possibilité de réduire à 9 mg/jour) ont tous deux été supérieurs au placebo sur l'échelle PANSS à 6 semaines. Dans le groupe à la dose la plus faible dans l'étude à 2 posologies (6 mg/jour avec la possibilité de réduire à 3 mg/jour), INVEGA n'a pas été significativement différent du placebo selon l'échelle PANSS. Seul un petit nombre de sujets a reçu une dose de 3 mg dans les deux études et l'efficacité de cette posologie n'a pas pu être établie. Une amélioration statistiquement significative des symptômes maniaques, mesurée à l'aide des échelles HAM-D 21 et YMRS (secondes échelles d'efficacité), a été observée chez les patients de l'étude à dose flexible et chez ceux ayant reçu INVEGA à la dose la plus élevée dans la seconde étude. L'efficacité sur les symptômes dépressifs dans les troubles schizo-affectifs et le maintien de l'efficacité n'ont pas été étudiés.

D'après les résultats des deux études (données poolées des études), INVEGA a amélioré les symptômes psychotiques et maniaques des troubles schizo-affectifs à la fin de l'étude par rapport au placebo, lorsqu'administré en monothérapie ou en association avec des thymorégulateurs et/ou des antidépresseurs. Cependant, dans l'ensemble, l'ampleur de l'effet observé en ce qui concerne la PANSS et YMRS en monothérapie, était supérieure à celle observée en association avec des thymorégulateurs et/ou des antidépresseurs. Par ailleurs, dans la population poolée, l'efficacité d'INVEGA n'a pas pu être constatée chez les patients recevant de manière concomitante des thymorégulateurs et des antidépresseurs pour leurs symptômes psychotiques. Toutefois la taille de cette population était faible (30 réponders pour le groupe recevant la palipéridone et 20 réponders pour le groupe recevant le placebo). En outre, dans la population en intention de traiter de l'étude SCA-3001, l'efficacité sur les symptômes psychotiques mesurée par l'échelle PANSS était clairement moins prononcée et n'a pas atteint la significativité statistique pour les patients recevant de manière concomitante des thymorégulateurs et/ou des antidépresseurs. L'efficacité d'INVEGA sur les symptômes dépressifs n'a pas été démontrée.

L'examen des sous-groupes de population n'a pas révélé de preuve de réponse différentielle selon le sexe, l'âge ou la région géographique. Les données étaient insuffisantes pour étudier les effets différentiels selon l'origine ethnique. L'efficacité a également été évaluée en calculant la réponse au traitement (définie comme une diminution du score total à l'échelle PANSS  $\geq$  30% et un score CGI-C  $\leq$  2) en tant que critère d'évaluation secondaire.

| Études des troubles schizo-affectifs : Paramètre d'efficacité primaire, Variation du score total sur l'échelle PANSS par rapport à l'état initial dans les études R076477-SCA-3001 et R076477-SCA-3002 : Analyse en intention de traiter |              |                                   |                                    |                                      |
|--|--------------|-----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
|  | Placebo      | INVEGA<br>Faible dose<br>(3-6 mg) | INVEGA<br>Dose élevée<br>(9-12 mg) | INVEGA<br>Dose flexible<br>(3-12 mg) |
| <b>R076477-SCA-3001</b>  | (N=107)      | (N=105)                           | (N=98)                             |                                      |
| Moyenne à la ligne de base (ET)  | 91,6 (12,5)  | 95,9 (13,0)                       | 92,7 (12,6)                        |                                      |
| Variation moyenne (ET)   | -21,7 (21,4) | -27,4 (22,1)                      | -30,6 (19,1)                       |                                      |
| Valeur de p (vs. placebo)  |              | 0,187                             | 0,003                              |                                      |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)  |              | -3,6 (2,7)                        | -8,3 (2,8)                         |                                      |

|   |              |  |  |               |
|---|--------------|--|--|---------------|
| <b>R076477-SCA-3002</b>                     | (N=93)       |  |  | (N=211)       |
| Moyenne à la ligne de base (ET)             | 91,7 (12,1)  |  |  | 92,3 (13,5)   |
| Variation moyenne (ET)                      | -10,8 (18,7) |  |  | -20,0 (20,23) |
| Valeur de p (vs. placebo)                   |              |  |  | <0,001        |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES) |              |  |  | -13,5 (2,63)  |

Note : Les variations négatives des scores correspondent à une amélioration. LOCF = last observation carried forward (Dernière observation rapportée).

| Études des troubles schizo-affectifs : Paramètre d'efficacité secondaire, Proportion de patients répondeurs lors de la dernière observation rapportée (LOCF): Études R076477-SCA-3001 et R076477-SCA-3002 : Analyse en intention de traiter |           |                                   |                                    |                                      |
|---|-----------|-----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
|   | Placebo   | INVEGA<br>Faible dose<br>(3-6 mg) | INVEGA<br>Dose élevée<br>(9-12 mg) | INVEGA<br>Dose flexible<br>(3-12 mg) |
| <b>R076477-SCA-3001</b>   |           |                                   |                                    |                                      |
| N   | 107       | 104                               | 98                                 |                                      |
| Répondeur, n (%)  | 43 (40,2) | 59 (56,7)                         | 61 (62,2)                          |                                      |
| Non-répondeur, n (%)  | 64 (59,8) | 45 (43,3)                         | 37 (37,8)                          |                                      |
| Valeur de p (vs. placebo)   | --        | 0,008                             | 0,001                              |                                      |
| <b>R076477-SCA-3002</b>   |           |                                   |                                    |                                      |
| N   | 93        |                                   |                                    | 210                                  |
| Répondeur, n (%)  | 26 (28,0) |                                   |                                    | 85 (40,5)                            |
| Non-répondeur, n (%)  | 67 (72,0) |                                   |                                    | 125 (59,5)                           |
| Valeur de p (vs. placebo)   | --        |                                   |                                    | 0,046                                |
| Réponse définie comme une diminution du score total initial à l'échelle PANSS $\geq$ 30% et un score CGI-C $\leq$ 2   |           |                                   |                                    |                                      |

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec INVEGA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des troubles schizo-affectifs. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

### **L'efficacité d'INVEGA dans le traitement de la schizophrénie chez les adolescents entre 12 et 14 ans n'a pas été établie.**

L'efficacité d'INVEGA chez les patients adolescents souffrant de schizophrénie (INVEGA N = 149, placebo N = 51) a été étudiée dans une étude de 6 semaines, randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo, à des doses fixes adaptées en fonction du poids, avec un intervalle de dose allant de 1,5 mg/jour à 12 mg/jour. Les sujets étaient âgés de 12 à 17 ans et répondaient aux critères du DSM-IV de la schizophrénie. L'efficacité a été évaluée en utilisant l'échelle PANSS. L'étude a démontré l'efficacité d'INVEGA dans le groupe de dose intermédiaire chez les adolescents souffrant de schizophrénie. Secondairement, l'analyse des doses a démontré l'efficacité des doses de 3 mg, 6 mg et 12 mg en une prise quotidienne.

| Etude chez l'adolescent schizophrène: R076477-PSZ-3001: 6 semaines, dose fixe, contrôlée par placebo<br>Analyse en Intention de Traiter. Critère de jugement : Proportion de patients répondeurs lors de la dernière observation rapportée (LOCF) par rapport à l'état initial. |                 |   |   |   |
|---|-----------------|---|---|---|
|   | Placebo<br>N=51 | INVEGA<br>Faible dose<br>1,5 mg<br>N=54 | INVEGA<br>Dose<br>intermédiaire<br>3 ou 6 mg*<br>N=48 | INVEGA<br>Dose élevée<br>6 or 12 mg**<br>N=47 |
| <b>Variation du score PANSS</b>   |                 |   |   |   |
| Moyenne à la ligne de base (ET)   | 90.6 (12.13)    | 91.6 (12.54)                            | 90.6 (14.01)  | 91.5 (13.86)                                  |
| Variation moyenne (ET)  | -7.9 (20.15)    | -9.8 (16.31)                            | -17.3 (14.33)   | -13.8 (15.74)                                 |
| Valeur de p (vs. placebo)   |                 | 0.508                                   | 0.006   | 0.086   |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)   |                 | -2.1 (3.17)                             | -10.1 (3.27)  | -6.6 (3.29)                                   |
| <b>Etude des répondeurs</b>   |                 |   |   |   |
| Répondeur, n (%)  | 17 (33.3)       | 21 (38.9)                               | 31 (64.6)   | 24 (51.1)                                     |
| Non-répondeur, n (%)  | 34 (66.7)       | 33 (61.1)                               | 17 (35.4)   | 23 (48.9)                                     |
| P value (vs. Placebo)   |                 | 0.479                                   | 0.001   | 0.043   |
| Réponse définie comme une diminution du score total initial à l'échelle PANSS $\geq$ 20%<br>Note: Les variations négatives des scores correspondent à une amélioration. LOCF = last observation carried forward (Dernière observation rapportée).                               |                 |   |   |   |

\*Groupe à dose intermédiaire: 3 mg pour les sujets < 51 kg, 6 mg pour les sujets  $\geq$  51 kg

\*\*Groupe à dose élevée: 6 mg pour les sujets < 51 kg, 12 mg pour les sujets  $\geq$  51 kg

L'efficacité d'INVEGA à dose flexible entre 3 mg/jour et 9 mg/jour chez les patients adolescents (12 ans et plus) souffrant de schizophrénie (INVEGA N = 112, aripiprazole N = 114) a également été évaluée dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, et qui incluait une phase aigüe de 8 semaine en double aveugle et une phase de maintenance de 18 semaines en double aveugle. La variation du score PANSS total, entre l'état initial et les semaines 8 et 26 était numériquement comparable entre les groupes de traitement par INVEGA et aripiprazole. De plus, la différence entre le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration du score totale PANSS  $\geq$  20% à la semaine 26 était numériquement comparable entre les 2 groupes de traitement.

| Etude chez l'adolescent schizophrène: R076477-PSZ-3003: 26 semaines, dose flexible, contrôlée par rapport à un comparateur actif. Analyse en Intention de Traiter. Critère de jugement : Proportion de patients répondeurs lors de la dernière observation rapportée (LOCF) par rapport à l'état initial. |                           |                                  |
|---|---------------------------|----------------------------------|
|   | INVEGA<br>3-9 mg<br>N=112 | Aripiprazole<br>5-15 mg<br>N=114 |
| <b>Variation du score PANSS à 8 semaines en phase aigüe</b>   |                           |                                  |
| Moyenne à la ligne de base (ET)   | 89.6 (12.22)              | 92.0 (12.09)                     |
| Variation moyenne (ET)  | -19.3 (13.80)             | -19.8 (14.56)                    |
| Valeur de p (vs. aripiprazole)  | 0.935                     |                                  |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)   | 0.1 (1.83)                |                                  |
| <b>Variation du score PANSS à 26 semaines</b>   |                           |                                  |
| Moyenne à la ligne de base (ET)   | 89.6 (12.22)              | 92.0 (12.09)                     |
| Variation moyenne (ET)  | -25.6 (16.88)             | -26.8 (18.82)                    |
| Valeur de p (vs. aripiprazole)  | 0.877                     |                                  |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)   | -0.3 (2.20)               |                                  |
| <b>Etude des répondeurs à 26 semaines</b>   |                           |                                  |
| Répondeur, n (%)  | 86 (76.8)                 | 93 (81.6)                        |
| Non-répondeur, n (%)  | 26 (23.2)                 | 21 (18.4)                        |
| P value (vs aripiprazole)   | 0.444                     |                                  |
| Réponse définie comme une diminution du score total initial à l'échelle PANSS $\geq$ 20%<br>Note: Les variations négatives des scores correspondent à une amélioration. LOCF = last observation carried forward (Dernière observation rapportée).   |                           |                                  |

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la palipéridone après administration d'INVEGA est proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses cliniquement recommandées.

### Absorption

Après administration d'une dose unique, INVEGA montre un taux de libération graduellement croissant, permettant d'atteindre progressivement les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) dans un délai d'environ 24 heures. Avec une administration d'INVEGA une fois par jour, les concentrations de palipéridone à l'état d'équilibre sont atteintes 4–5 jours après administration chez la plupart des sujets.

La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone. Les caractéristiques de libération d'INVEGA entraînent des fluctuations minimales entre pic et vallée comparées à celles observées avec la rispéridone à libération immédiate (index de fluctuation de 38% versus 125%).

La biodisponibilité orale absolue de la palipéridone après administration d'INVEGA est de 28% (IC 90% de 23%–33%).

L'administration des comprimés à libération prolongée de palipéridone avec un repas standard riche en graisses et en calories augmente la  $C_{max}$  et l'ASC de la palipéridone de 50–60% comparé à l'administration à l'état de jeûne.

### Distribution

La palipéridone est rapidement distribuée. Le volume apparent de distribution est de 487 L. La liaison aux protéines plasmatiques de la palipéridone est de 74%. Elle se lie principalement à l'alpha1-glycoprotéine acide et à l'albumine.

### Biotransformation et élimination

Une semaine après administration d'une dose unique de 1 mg de  $^{14}C$ -palipéridone à libération immédiate, 59% de la dose était excrétée inchangée dans les urines, indiquant que la palipéridone n'est pas extensivement métabolisée au niveau hépatique. Environ 80% de la radioactivité administrée est retrouvée dans les urines et 11% dans les fèces. Quatre voies métaboliques ont été identifiées *in vivo*, aucune d'entre elles ne concernent plus de 6,5% de la dose : déalkylation, hydroxylation, déshydrogénation, et coupure du noyau benzisoxazole. Bien que les études *in vitro* suggèrent un rôle du CYP2D6 et du CYP3A4 dans le métabolisme de la palipéridone, il n'existe pas de preuve *in vivo* que ces isoenzymes jouent un rôle significatif dans le métabolisme de la palipéridone. Les analyses de pharmacocinétique de population ont indiqué une absence de différence notable sur la clairance apparente de la palipéridone après administration d'INVEGA entre les métaboliseurs rapides et métaboliseurs lents des substrats du CYP2D6. Les études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains montrent que la palipéridone n'inhibe pas de façon substantielle le métabolisme des médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450, incluant CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, et CYP3A5. La demi-vie terminale d'élimination de la palipéridone est d'environ 23 heures.

Des données *in vitro* ont montré que la palipéridone était un substrat de la P-gp et un inhibiteur faible de la P-gp à concentrations élevées. Aucune donnée *in vivo* n'est disponible et la signification clinique n'est pas connue.

### Insuffisance hépatique

La palipéridone n'est pas extensivement métabolisée au niveau hépatique. Dans une étude chez des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B), les concentrations plasmatiques de palipéridone libre étaient comparables à celles de sujets sains. Aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C).

### Insuffisance rénale

L'élimination de la palipéridone décroît avec la diminution de la fonction rénale. La clairance totale de la palipéridone était réduite chez des sujets avec une fonction rénale altérée de 32% dans l'insuffisance rénale légère (Clairance de la créatinine [ClCr] = 50 à < 80 ml/min), de 64% dans l'insuffisance rénale modérée (ClCr = 30 à < 50 ml/min), et de 71% dans l'insuffisance rénale sévère (ClCr ≤ 30 ml/min). La demi-vie terminale d'élimination de la palipéridone était de 24, 40, et 51 heures chez les sujets ayant une insuffisance rénale légère, modérée, et sévère, respectivement, comparée à 23 heures chez les sujets avec une fonction rénale normale (ClCr ≥ 80 ml/min).

### Sujet âgé

Les données d'une étude de pharmacocinétique chez des sujets âgés (≥ 65 ans, n = 26) indiquent que la clairance apparente à l'état d'équilibre de la palipéridone après administration d'INVEGA était inférieure de 20% comparée à celle de sujets adultes (18–45 ans, n = 28). Toutefois, il n'a pas été observé d'effet notable de l'âge dans l'analyse de pharmacocinétique de population chez des sujets schizophrènes après correction des diminutions de la ClCr liées à l'âge.

### Adolescents

L'exposition systémique à la palipéridone chez les patients adolescents (15 ans et plus) était similaire à celle obtenue chez les adultes. Chez les adolescents de poids < 51 kg, une exposition plus importante de 23 % a été observée par rapport aux adolescents de poids ≥ 51 kg. L'âge à lui seul n'influence pas l'exposition à la palipéridone.

### Origine ethnique

L'analyse de la pharmacocinétique de population n'a pas mis en évidence de différences liées à l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de la palipéridone après administration d'INVEGA.

### Sexe

La clairance apparente de la palipéridone après administration d'INVEGA est approximativement 19% plus basse chez la femme que chez l'homme. Cette différence est en grande partie expliquée par les différences de masse corporelle maigre et de clairance de la créatinine entre les hommes et les femmes.

### Tabagisme

Sur la base d'études *in vitro* utilisant des enzymes hépatiques humains, la palipéridone n'est pas un substrat pour le CYP1A2 ; fumer ne devrait donc pas avoir d'effet sur la pharmacocinétique de la palipéridone. Une analyse de pharmacocinétique de population a montré une exposition à la palipéridone légèrement plus faible chez les fumeurs comparé aux non-fumeurs. Il est peu probable que la différence soit cliniquement pertinente.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données issues des études toxicologiques réalisées avec la palipéridone chez le rat et le chien en administration répétée ont révélé des effets principalement pharmacologiques, tels que sédation, et effets médiés par la prolactine sur les glandes mammaires et l'appareil génital. La palipéridone n'est pas tératogène chez le rat et le lapin. Au cours des études de reproduction chez le rat avec la rispéridone, qui est convertie de façon extensive en palipéridone chez le rat et l'Homme, une réduction du poids de naissance et de la survie des petits a été observée. D'autres antagonistes dopaminergiques, lorsqu'ils ont été administrés à des animaux gravides, ont entraîné des effets délétères sur les capacités d'apprentissage et le développement moteur des jeunes. La palipéridone n'a pas été génotoxique dans une batterie de tests. Dans les études de carcinogenèse orale réalisées avec la rispéridone chez le rat et chez la souris, il a été observé une augmentation de l'incidence des adénomes hypophysaires (souris) et des adénomes du pancréas endocrine (rat), et de la glande mammaire (chez les deux espèces). Ces tumeurs peuvent être liées à un antagonisme D2 prolongé et à une hyperprolactinémie. La signification de ces données tumorales chez les rongeurs en termes de risque pour l'espèce humaine est inconnue.

Dans une étude de toxicité réalisée sur 7 semaines chez des rats jeunes, chez qui des doses de palipéridone allant jusqu'à 2,5 mg/kg/jour correspondant à une exposition approximativement égale à

l'exposition clinique selon l'ASC ont été administrées par voie orale, aucun effet sur la croissance, la maturation sexuelle ni la performance de la reproduction n'a été observée. La palipéridone n'a pas altéré le développement neurocomportemental des mâles à des doses allant jusqu'à 2.5 mg/kg/jour. A 2.5 mg/kg/jour, un effet sur l'apprentissage et la mémoire a été observé chez les femelles. Cet effet n'a pas été observé après l'arrêt du traitement. Dans une étude de toxicité réalisée sur 40 semaines chez des chiens jeunes avec des doses de rispéridone orales (qui est extensivement métabolisée en palipéridone) allant jusqu'à 5 mg/kg/jour, des effets sur la maturation sexuelle, la croissance des os longs et la densité minérale osseuse fémorale ont été observées à partir de 3 fois l'exposition clinique selon l'ASC.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### *Noyau*

Oxyde de polyéthylène 200K  
Chlorure de sodium  
Povidone (K29-32)  
Acide stéarique  
Butylhydroxytoluène (E321)  
Oxyde de polyéthylène 7000K  
Oxyde ferrique (rouge) (E172)  
Hydroxyéthylcellulose  
Polyéthylène glycol 3350  
Acétate de cellulose

#### *Pelliculage*

Hypromellose  
Dioxyde de titane (E171)  
Polyéthylène glycol 400  
Oxyde ferrique (jaune) (E172)  
Oxyde ferrique (rouge) (E172)  
Cire de carnauba

#### *Encre d'impression*

Oxyde de fer (noir) (E172)  
Propylène glycol  
Hypromellose

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Flacons : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Plaquettes thermoformées : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons :

Flacon polyéthylène blanc haute densité (PEHD) avec scellage par induction et bouchon polypropylène sécurité-enfant. Chaque flacon contient deux sachets de dessicant (sachets en polyéthylène de qualité alimentaire) de 1 g de gel de silice (dioxyde de silicose).

Conditionnement de 30 et 350 comprimés à libération prolongée.

Plaquettes thermoformées :

Chlorure de polyvinyle (PVC) laminé avec couche en polychloro-trifluoroéthylène (PCTFE)/aluminium pour extraction du comprimé.

Conditionnements de 14, 28, 30, 49, 56, et 98 comprimés à libération prolongée.

Ou

Chlorure de polyvinyle (PVC) laminé blanc avec couche en polychloro-trifluoroéthylène (PCTFE)/aluminium pour extraction du comprimé.

Conditionnements de 14, 28, 30, 49, 56, et 98 comprimés à libération prolongée.

Ou

Polyamide orienté (OPA)-aluminium-chlorure de polyvinyle (PVC)/couche aluminium pour extraction du comprimé.

Conditionnements de 14, 28, 30, 49, 56, et 98 comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV,  
Turnhoutseweg 30,  
B-2340 Beerse,  
Belgique.

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/395/006 - 010

EU/1/07/395/026 - 030

EU/1/07/395/045 - 048

EU/1/07/395/059 - 060

EU/1/07/395/068 - 070

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 25 juin 2007

Date de dernier renouvellement : 25 juin 2012

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

JJ mois AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

INVEGA 9 mg, comprimé à libération prolongée

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient 9 mg de palipéridone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Comprimés roses en forme de gélule de 11 mm de longueur sur 5 mm de diamètre, constitués de trois couches portant l'inscription « PAL 9 ».

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

INVEGA est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent de 15 ans et plus.

INVEGA est indiqué dans le traitement des symptômes psychotiques ou maniaques des troubles schizo-affectifs chez l'adulte. L'effet sur les symptômes dépressifs n'a pas été démontré.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

##### *Schizophrénie (adultes)*

La posologie recommandée d'INVEGA dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte est de 6 mg une fois par jour, administrée le matin. Une adaptation posologique initiale n'est pas nécessaire. Certains patients peuvent bénéficier de doses plus faibles ou plus élevées dans l'intervalle de doses recommandées allant de 3 mg à 12 mg une fois par jour. L'adaptation posologique, lorsqu'elle est nécessaire, ne doit intervenir qu'après réévaluation clinique. Lorsqu'une augmentation posologique est nécessaire, des paliers de 3 mg par jour sont recommandés et doivent généralement être espacés de plus de 5 jours.

##### *Trouble schizo-affectif (adultes)*

La posologie recommandée d'INVEGA dans le traitement des troubles schizo-affectifs chez l'adulte est de 6 mg une fois par jour, administrée le matin. Une adaptation posologique initiale n'est pas nécessaire. Certains patients peuvent bénéficier de doses plus élevées dans l'intervalle de doses recommandées allant de 6 mg à 12 mg, une fois par jour. L'adaptation posologique, lorsqu'elle est nécessaire, ne doit intervenir qu'après réévaluation clinique. Lorsque des augmentations de posologie sont nécessaires, des augmentations de 3 mg par jour sont recommandées et doivent généralement être espacées de plus de 4 jours. Le maintien de l'efficacité n'a pas été étudié.

##### *Passage à d'autres médicaments antipsychotiques*

Il n'a pas été recueilli systématiquement de données permettant d'établir spécifiquement les modalités de passage des patients traités par INVEGA à d'autres médicaments antipsychotiques. Du fait des différences de profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des divers médicaments antipsychotiques, le suivi par un médecin est nécessaire lorsque le passage à un autre antipsychotique est jugé médicalement justifié.

### *Sujet âgé*

Les recommandations posologiques chez les patients âgés ayant une fonction rénale normale ( $\geq 80$  ml/min) sont identiques à celles des adultes avec fonction rénale normale. Toutefois, certains patients âgés pouvant avoir une fonction rénale diminuée, des adaptations posologiques peuvent être nécessaires en fonction de l'état de la fonction rénale (voir Insuffisance rénale ci-dessous). INVEGA doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés déments ayant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral (voir rubrique 4.4). La sécurité et l'efficacité d'INVEGA chez les patients de plus de 65 ans souffrant de troubles schizo-affectifs n'ont pas été étudiées.

### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. INVEGA n'ayant pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la prudence est recommandée chez ces patients.

### *Insuffisance rénale*

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine  $\geq 50$  et  $< 80$  ml/min), la dose initiale recommandée est de 3 mg une fois par jour. La dose peut être augmentée à 6 mg en une prise par jour en fonction de la réponse clinique et de la tolérance.

Pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine  $\geq 10$  à  $< 50$  ml/min), la dose initiale recommandée d'INVEGA est de 1,5 mg tous les jours, et peut être augmentée à 3 mg une fois par jour après réévaluation clinique. INVEGA n'ayant pas été étudié chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

### *Population pédiatrique*

*Schizophrénie* : La posologie recommandée pour l'instauration d'INVEGA dans le traitement de la schizophrénie chez les adolescents de 15 ans et plus est de 3 mg une fois par jour, administrée le matin.

Adolescents pesant  $< 51$  kg: la dose quotidienne maximale recommandée d'INVEGA est de 6 mg.

Adolescents pesant  $\geq 51$  kg: la dose quotidienne maximale recommandée d'INVEGA est de 12 mg.

L'adaptation posologique, lorsqu'elle est nécessaire, ne doit intervenir qu'après une réévaluation clinique des besoins individuels du patient.

Lorsqu'une augmentation de la dose est nécessaire, des paliers de 3 mg par jour sont recommandés et doivent généralement être espacés de 5 jours ou plus. La sécurité et l'efficacité d'INVEGA chez les adolescents âgés de 12 à 14 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation posologique ne peut être faite. Il n'est pas justifié d'utiliser INVEGA chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

*Troubles schizo-affectifs* : La sécurité et l'efficacité d'INVEGA dans le traitement des troubles schizo-affectifs chez les patients âgés de 12 à 17 ans n'a pas été étudiée ou établie. Il n'est pas justifié d'utiliser INVEGA chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

### *Autres populations particulières*

Aucune adaptation posologique d'INVEGA n'est recommandée du fait du sexe, de l'origine ethnique, ou chez les fumeurs.

### Mode d'administration

INVEGA est destiné à l'administration orale. Il doit être avalé en entier avec une boisson, et ne doit être ni mâché, ni divisé, ni écrasé. La substance active est contenue dans une enveloppe non absorbable destinée à libérer la substance active de façon contrôlée. L'enveloppe du comprimé, ainsi que les composants insolubles du noyau du comprimé, est éliminée de l'organisme, les patients ne

doivent pas s'inquiéter s'ils observent occasionnellement dans leurs selles quelque chose ressemblant à un comprimé.

L'administration d'INVEGA doit être standardisée par rapport à la prise de nourriture (voir rubrique 5.2). Le patient doit être informé de toujours prendre INVEGA à jeun ou de toujours le prendre avec le petit déjeuner et de ne pas alterner administration à jeun et administration avec le petit déjeuner.

#### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active, à la rispéridone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Les patients présentant des troubles schizo-affectifs traités par la palipéridone doivent faire l'objet d'un suivi attentif afin de détecter un éventuel basculement des symptômes maniaques vers des symptômes dépressifs.

##### Intervalle QT

La prudence est nécessaire lorsqu'INVEGA est prescrit à des patients présentant une maladie cardiovasculaire connue ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT, et en cas d'utilisation concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

##### Syndrome malin des neuroleptiques

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN), caractérisé par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité du système nerveux autonome, une altération de la conscience et une élévation des taux sériques de créatine phosphokinase, a été rapporté avec la palipéridone. Des signes cliniques supplémentaires peuvent inclure une myoglobinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Si un patient développe des signes ou des symptômes indicatifs d'un SMN, tous les antipsychotiques, dont INVEGA doivent être arrêtés.

##### Dyskinésie tardive

Les médicaments qui possèdent des propriétés antagonistes dopaminergiques ont été associés à l'induction de dyskinésie tardive caractérisée par des mouvements anormaux involontaires, prédominant au niveau de la langue et/ou du visage. Si les signes et symptômes d'une dyskinésie tardive apparaissent, l'arrêt de tous les antipsychotiques, dont INVEGA doit être envisagé.

##### Leucopénie, neutropénie et agranulocytose

Des cas de leucopénie, neutropénie et agranulocytose ont été rapportés avec les antipsychotiques, dont INVEGA. Une agranulocytose a été très rarement rapportée (< 1/10 000 patients) lors de la surveillance après commercialisation. Les patients ayant des antécédents cliniquement significatifs de faible numération des globules blancs (NGB) ou de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse doivent être surveillés pendant les tous premiers mois de traitement et l'arrêt d'INVEGA doit être considéré au premier signe d'une baisse cliniquement significative de la NGB en l'absence d'autres facteurs causaux. Les patients ayant une neutropénie cliniquement significative doivent être attentivement surveillés pour une fièvre ou d'autres symptômes ou signes d'infection et traités rapidement si de tels symptômes ou signes apparaissent. Les patients ayant une neutropénie sévère (numération absolue de neutrophiles < 1 x 10<sup>9</sup>/L) doivent arrêter INVEGA et leur NGB doit être suivie jusqu'à rétablissement.

##### Hyperglycémie et diabète

Hyperglycémie, diabète et exacerbation d'un diabète préexistant ont été rapportés au cours du traitement par palipéridone. Dans certains cas, une prise de poids antérieure a été rapportée, ce qui peut être un facteur prédisposant. L'association à une acidocétose a été très rarement rapportée et l'association à un coma diabétique rarement rapportée. Une surveillance clinique appropriée est recommandée conformément aux recommandations relatives aux antipsychotiques. Les symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie, et fatigue) doivent être recherchés chez les

patients traités par antipsychotiques atypiques, y compris INVEGA. Une surveillance régulière doit être effectuée chez les patients diabétiques afin de détecter une aggravation de la glycémie.

#### Prise de poids

Une prise de poids significative a été rapportée avec l'utilisation d'INVEGA. Le poids doit être contrôlé régulièrement.

#### Hyperprolactinémie

Les études sur cultures de tissus suggèrent que la croissance cellulaire dans les tumeurs du sein chez l'Homme peut être stimulée par la prolactine. Bien qu'une association claire avec l'administration d'antipsychotiques n'ait pas été établie à ce jour dans les études cliniques et épidémiologiques, la prudence est recommandée chez les patients présentant des antécédents médicaux significatifs. La palipéridone doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant des tumeurs potentiellement prolactine-dépendantes.

#### Hypotension orthostatique

La palipéridone peut induire une hypotension orthostatique chez certains patients par son activité alpha-bloquante.

Sur la base des données poolées de 3 études, contrôlées versus placebo, sur 6 semaines, à doses fixes réalisées avec INVEGA (3, 6, 9 et 12 mg), une hypotension orthostatique a été rapportée chez 2,5% des sujets traités par INVEGA comparé à 0,8% des patients sous placebo. INVEGA doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue (par exemple, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde ou ischémie, anomalies de la conduction), maladie cérébrovasculaire, ou situation clinique prédisposant à une hypotension (par exemple, déshydratation et hypovolémie).

#### Convulsions

INVEGA doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsions ou d'autres situations cliniques pouvant potentiellement abaisser le seuil épileptogène.

#### Risque d'obstruction gastro-intestinale

INVEGA étant un comprimé non déformable et ne changeant pas significativement de forme au niveau du tractus gastro-intestinal, INVEGA ne doit généralement pas être administré à des patients présentant un rétrécissement gastro-intestinal sévère (pathologique ou iatrogène) ou chez des patients présentant une dysphagie ou ayant des difficultés importantes à avaler des comprimés. De rares cas de symptômes obstructifs ont été rapportés chez des patients ayant des sténoses connues associés à la prise de médicaments sous forme de formulations à libération contrôlée non déformables. Du fait de sa formulation à libération prolongée, INVEGA ne doit être administré que chez des patients pouvant avaler le comprimé en entier.

#### Situations cliniques diminuant le temps de transit gastro-intestinal

Les situations cliniques entraînant une diminution du temps de transit gastro-intestinal, par exemple les situations cliniques associées à une diarrhée chronique sévère, peuvent aboutir à une diminution de l'absorption de la palipéridone.

#### Insuffisance rénale

Les concentrations plasmatiques de palipéridone sont augmentées chez les patients présentant une insuffisance rénale et, de ce fait, une adaptation posologique peut être nécessaire chez certains patients (voir rubriques 4.2 et 5.2). Aucune donnée n'est disponible chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min. La palipéridone ne doit pas être utilisée chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min.

#### Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C). La prudence est recommandée lorsque la palipéridone est utilisée chez ces patients.

### Patients âgés déments

INVEGA n'a pas été étudié chez des patients âgés déments. En conséquence, l'expérience acquise avec la rispéridone est considérée également valable pour la palipéridone.

#### *Mortalité globale*

Dans une méta-analyse portant sur 17 essais cliniques contrôlés, des patients âgés déments traités par d'autres antipsychotiques atypiques, incluant la rispéridone, l'aripiprazole, l'olanzapine, et la quétiapine ont présenté une augmentation du risque de mortalité comparé au placebo. Chez les patients traités par la rispéridone, la mortalité était de 4% comparée à 3,1% par le placebo.

#### *Effets indésirables cérébrovasculaires*

Une augmentation du risque d'événements indésirables cérébrovasculaires d'un facteur 3 a été observée dans des essais cliniques randomisés contrôlés versus placebo réalisés chez des patients déments avec certains antipsychotiques atypiques, incluant la rispéridone, l'aripiprazole et l'olanzapine. Le mécanisme de cette augmentation du risque est inconnu. INVEGA sera utilisé avec prudence chez les patients âgés déments présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

### Maladie de Parkinson et démence à Corps de Lewy

Les prescripteurs doivent évaluer les risques versus les bénéfices de la prescription d'INVEGA chez les patients présentant une maladie de Parkinson ou une démence à Corps de Lewy, ces deux groupes pouvant présenter une augmentation du risque de survenue d'un Syndrome Malin des Neuroleptiques ainsi qu'une sensibilité accrue aux antipsychotiques. Les manifestations de cette hypersensibilité peuvent inclure confusion, obnubilation, instabilité posturale avec chutes fréquentes, en plus des symptômes extrapyramidaux.

### Priapisme

La survenue d'un priapisme a été rapportée avec les médicaments antipsychotiques (dont la rispéridone) ayant des propriétés alpha-bloquantes adrénergiques. Après commercialisation, des cas de priapisme ont également été rapportés avec la palipéridone qui est le métabolite actif de la rispéridone. Les patients doivent donc être informés qu'ils doivent consulter d'urgence un médecin si le priapisme n'a pas disparu au bout de 3 à 4 heures.

### Régulation de la température corporelle

Une altération de la capacité corporelle à diminuer la température corporelle centrale a été rapportée avec les médicaments antipsychotiques. La prudence est recommandée en cas de prescription d'INVEGA à des patients susceptibles d'être exposés à certaines situations pouvant contribuer à une augmentation de la température corporelle centrale, par exemple exercice physique intense, exposition à une température extrême, traitement concomitant par des médicaments ayant une activité anticholinergique ou existence d'une déshydratation.

### Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec les médicaments antipsychotiques. Les patients traités par des antipsychotiques présentant souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tout facteur de risque potentiel de TEV doit être identifié avant et pendant le traitement par INVEGA et des mesures préventives doivent être mises en œuvre.

### Effet antiémétique

Un effet antiémétique a été observé au cours des études précliniques réalisées avec la palipéridone. Cet effet, lorsqu'il survient chez l'homme, peut masquer les signes et symptômes d'un surdosage avec certains médicaments ou certaines situations cliniques telles qu'une occlusion intestinale, un syndrome de Reye et une tumeur cérébrale.

### Population pédiatrique

L'effet sédatif d'INVEGA doit être étroitement surveillé dans cette population. Un changement de l'heure d'administration d'INVEGA peut améliorer l'impact de l'effet sédatif sur le patient.

Etant donné l'impact potentiel d'une hyperprolactinémie prolongée sur la croissance et la maturation sexuelle chez les adolescents, une évaluation clinique régulière de la fonction endocrinienne doit être envisagée, avec notamment un suivi de la taille, du poids, de la maturation sexuelle, un suivi de la fonction menstruelle et des autres effets potentiellement liés à la prolactine.

Pendant le traitement par INVEGA, une recherche régulière de symptôme extrapyramidaux et d'autres troubles des mouvements doit également être réalisée.

Pour les recommandations posologiques spécifiques à la population pédiatrique, voir la rubrique 4.2.

#### Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire

Un syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez des patients traités par des médicaments antagonistes des récepteurs alpha1a-adrénergiques, tels que INVEGA (voir rubrique 4.8).

Le SIHP peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'opération. L'utilisation actuelle ou antérieure de médicaments ayant un effet antagoniste des récepteurs alpha1a-adrénergiques doit être portée à la connaissance du chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention chirurgicale. Le bénéfice potentiel de l'arrêt du traitement par alpha1-bloquant avant l'intervention chirurgicale de la cataracte n'a pas été établi et doit être mis en balance avec le risque d'arrêt du traitement antipsychotique.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

La prudence est recommandée lorsque INVEGA est prescrit concomitamment avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, par exemple les antiarythmiques de Classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) et les antiarythmiques de Classe III (par exemple, amiodarone, sotalol), certains antihistaminiques, certains autres antipsychotiques et certains antipaludéens (par exemple, méfloquine).

#### Effet d'INVEGA sur d'autres médicaments

La palipéridone ne devrait pas entraîner d'interactions pharmacocinétiques cliniquement importantes avec les médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P-450. Les études *in vitro* indiquent que la palipéridone n'est pas un inducteur de l'activité du CYP1A2.

Compte tenu des effets primaires de la palipéridone sur le système nerveux central (voir rubrique 4.8), INVEGA sera utilisé avec prudence en association avec d'autres médicaments agissant au niveau central, par exemple, les anxiolytiques, la majorité des antipsychotiques, les hypnotiques, les opiacés, etc. ou avec l'alcool.

La palipéridone peut antagoniser l'effet de la lévodopa et d'autres agonistes dopaminergiques. Lorsque cette association s'avère nécessaire, en particulier au stade terminal de la maladie de Parkinson, la dose efficace la plus faible des deux traitements doit être prescrite.

Du fait de son potentiel à induire une hypotension orthostatique (voir rubrique 4.4), un effet additif peut être observé lorsqu'INVEGA est administré avec d'autres médicaments ayant ce potentiel, par exemple, autres antipsychotiques, antidépresseurs tricycliques.

La prudence est recommandée lorsque la palipéridone est associée à d'autres médicaments connus pour diminuer le seuil épiléptogène (par exemple, phénothiazines ou butyrophénones, clozapine, tricycliques ou IRSS, tramadol, méfloquine, etc.).

Aucune étude d'interaction entre INVEGA et le lithium n'a été réalisée ; toutefois, une interaction pharmacocinétique est peu probable.

La co-administration d'INVEGA 12 mg une fois par jour avec le divalproex de sodium sous forme de comprimés à libération prolongée (500 mg à 2 000 mg une fois par jour) n'a pas affecté la pharmacocinétique du valproate à l'état d'équilibre. La co-administration d'INVEGA avec le divalproex de sodium sous forme de comprimés à libération prolongée a augmenté l'exposition à la palipéridone (voir ci-dessous).

#### Effet potentiels d'autres médicaments sur INVEGA

Les études *in vitro* indiquent que le CYP2D6 et le CYP3A4 peuvent interférer de façon minime avec le métabolisme de la palipéridone, mais qu'il n'existe pas de données *in vitro* ni *in vivo* indiquant que ces isoenzymes jouent un rôle significatif sur le métabolisme de la palipéridone. L'administration concomitante d'INVEGA avec la paroxétine, un puissant inhibiteur du CYP2D6, n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la palipéridone. Les études *in vitro* ont montré que la palipéridone est un substrat de la glycoprotéine-P (P-gp).

La co-administration d'INVEGA une fois par jour avec de la carbamazépine administrée deux fois par jour à la dose de 200 mg a entraîné une diminution d'environ 37% de la  $C_{max}$  et de l'ASC moyennes de la palipéridone à l'état d'équilibre. Cette diminution est due, pour une large part, à une augmentation de 35% de la clairance rénale de la palipéridone résultant probablement de l'induction de la P-gp rénale par la carbamazépine. Une diminution mineure de la quantité de produit inchangé excrétée dans l'urine suggère qu'il y a peu d'effet sur le métabolisme via le CYP ou sur la biodisponibilité de la palipéridone au cours d'une co-administration avec la carbamazépine. Des diminutions plus importantes des concentrations plasmatiques de palipéridone peuvent survenir avec des doses plus élevées de carbamazépine. Lors de l'initiation de la carbamazépine, la posologie d'INVEGA devra être réévaluée et si nécessaire augmentée. Inversement, lors de l'arrêt de la carbamazépine, la posologie d'INVEGA devra être réévaluée et si nécessaire diminuée. L'induction complète est atteinte en 2 à 3 semaines et après arrêt de l'inducteur l'effet disparaît dans un délai similaire. D'autres médicaments ou produits à base de plantes qui sont des inducteurs, par exemple la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent avoir des effets similaires sur la palipéridone.

Les médicaments modifiant le temps de transit gastro-intestinal peuvent modifier l'absorption de la palipéridone, par exemple, le métoprolamide.

La co-administration d'une dose unique d'INVEGA 12 mg avec le divalproex de sodium sous forme de comprimés à libération prolongée (deux comprimés de 500 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation d'environ 50 % de la  $C_{max}$  et de l'ASC de la palipéridone. Une réduction de la posologie d'INVEGA doit être envisagée lorsque INVEGA est co-administré avec du valproate après évaluation clinique.

#### Utilisation concomitante d'INVEGA avec la rispéridone

L'utilisation concomitante d'INVEGA avec la rispéridone orale n'est pas recommandée car la palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone et l'association des deux peut entraîner une exposition cumulative à la palipéridone.

#### Population pédiatrique

Les études d'interactions ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de la palipéridone pendant la grossesse. La palipéridone n'a pas montré d'effets tératogènes au cours des études chez l'animal, mais d'autres types de toxicité sur la reproduction ont été observés (voir rubrique 5.3). Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont palipéridone) pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque de réactions indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, trouble de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement

surveillés. INVEGA ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf si manifestement nécessaire. Lorsque l'arrêt est nécessaire au cours de la grossesse, il ne doit pas être réalisé de façon soudaine.

#### Allaitement

La palipéridone est excrétée dans le lait maternel en quantités suffisantes pour que des effets sur le nourrisson allaité soient possibles lorsque des doses thérapeutiques sont administrées à la femme au cours de l'allaitement. INVEGA ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

#### Fertilité

Aucun effet pertinent n'a été observé dans les études non cliniques.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

La palipéridone peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines due à des effets potentiels sur le système nerveux et la vision (voir rubrique 4.8). En conséquence, les patients doivent être informés de ne pas conduire ou utiliser de machines jusqu'à ce que leur sensibilité individuelle à INVEGA soit connue.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Adultes

##### *Résumé du profil de sécurité d'emploi*

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques chez l'adulte ont été céphalée, insomnie, sédation/somnolence, parkinsonisme, akathisie, tachycardie, tremblement, dystonie, infection des voies respiratoires supérieures, anxiété, sensation vertigineuse, prise de poids, nausée, agitation, constipation, vomissement, fatigue, dépression, dyspepsie, diarrhée, sécheresse buccale, douleur dentaire, douleur musculo-squelettique, hypertension, asthénie, douleur dorsale, allongement de l'intervalle QT et toux.

Les EI qui sont apparus dose-dépendants incluaient céphalée, sédation/somnolence, parkinsonisme, akathisie, tachycardie, dystonie, sensation vertigineuse, tremblement, infection des voies respiratoires supérieures, dyspepsie, et douleur musculo-squelettique.

Dans les études chez des patients atteints de trouble schizo-affectif, une plus grande proportion de sujets dans le groupe recevant INVEGA dose totale et un traitement concomitant comme un antidépresseur ou un thymorégulateur a présenté des effets indésirables par rapport aux sujets traités en monothérapie par INVEGA.

#### Liste récapitulative des effets indésirables

Les effets suivants sont tous les EI rapportés au cours des essais cliniques et de l'expérience après commercialisation avec la palipéridone par catégorie de fréquence estimée à partir des essais cliniques INVEGA réalisés chez l'adulte. Les termes et fréquences suivants sont utilisés : *très fréquent* ( $\geq 1/10$ ), *fréquent* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *peu fréquent* ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), *rare* ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), *très rare* ( $< 1/10\ 000$ ) et *fréquence indéterminée* (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

| Classes de Systèmes Organes       | Effet indésirable |   |  |   |              |
|-----------------------------------|-------------------|---|--|---|--------------|
|                                   | Fréquence         |   |  |   |              |
|                                   | Très fréquent     | Fréquent  | Peu fréquent   | Rare  | Indéterminée |
| <b>Infections et infestations</b> |                   | bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, infection des voies urinaires, grippe | pneumonie, infection des voies respiratoires, cystite, infection auriculaire, amygdalite | infection oculaire, onychomycose, cellulite, acarodermatite |              |

| Classes de Systèmes Organes                                | Effet indésirable   |  |  |  |                  |
|--|---|--|--|--|------------------|
|  | Fréquence   |  |  |  |                  |
|  | Très fréquent   | Fréquent   | Peu fréquent   | Rare   | Indéterminée     |
| <b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> |   |  | diminution de la numération des globules blancs, thrombocytopenie anémie, diminution de l'hématocrite  | agranulocytose <sup>c</sup> , neutropénie, , augmentation de la numération des éosinophiles  |                  |
| <b>Affections du système immunitaire</b>                   |   |  |  | réaction anaphylactique, hypersensibilité  |                  |
| <b>Affections endocriniennes</b>                           |   |  | hyperprolactinémie <sup>a</sup>  | sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique <sup>c</sup> , présence de glucose dans les urines,  |                  |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>          |   | prise de poids, augmentation de l'appétit, perte de poids, diminution de l'appétit                 | diabète <sup>d</sup> , hyperglycémie, augmentation du tour de taille, anorexie, augmentation des triglycérides sanguins  | intoxication à l'eau, acidocétose diabétique <sup>c</sup> , hypoglycémie, polydipsie, augmentation du cholestérol sanguin  | hyperinsulinémie |
| <b>Affections psychiatriques</b>                           | insomnie <sup>c</sup>   | manie, agitation, dépression, anxiété  | trouble du sommeil, état de confusion, diminution de la libido, anorgasmie, nervosité, cauchemar   | émoussement affectif <sup>c</sup>  |                  |
| <b>Affections du système nerveux</b>                       | parkinsonisme <sup>b</sup> , akathisie <sup>b</sup> , sédation/somnolence, céphalée | dystonie <sup>b</sup> , sensation vertigineuse, dyskinésie <sup>b</sup> , tremblement <sup>b</sup> | dyskinésie tardive, convulsion <sup>e</sup> , syncope, hyperactivité, psychomotrice, vertige orthostatique, perturbation de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie | syndrome malin des neuroleptiques, ischémie cérébrale, non réponse aux stimuli <sup>c</sup> , perte de conscience, diminution du niveau de la conscience <sup>c</sup> , coma diabétique <sup>c</sup> , trouble de l'équilibre, coordination anormale, titubation céphalique <sup>c</sup> |                  |
| <b>Affections oculaires</b>                                |   | vision trouble   | photophobie, conjonctivite, sécheresse oculaire  | glaucome, trouble du mouvement oculaire <sup>c</sup> , révélsion oculaire <sup>c</sup> , augmentation du larmoiement, hyperémie oculaire   |                  |
| <b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>            |   |  | vertiges, acouphènes, douleur auriculaire  |  |                  |

| Classes de Systèmes Organes                                   | Effet indésirable |   |   |   |                       |
|---|-------------------|---|---|---|-----------------------|
|   | Fréquence         |   |   |   |                       |
|   | Très fréquent     | Fréquent  | Peu fréquent  | Rare  | Indéterminée          |
| <b>Affections cardiaques</b>                                  |                   | bloc auriculo ventriculaire, trouble de la conduction, allongement de l'intervalle QT, bradycardie, tachycardie                   | arythmie sinusale, électrocardiogramme anormal, palpitations  | fibrillation auriculaire, syndrome de la tachycardie orthostatique posturale <sup>c</sup>   |                       |
| <b>Affections vasculaires</b>                                 |                   | hypotension orthostatique, hypertension   | hypotension   | embolie pulmonaire, thrombose veineuse, ischémie, bouffées de chaleur   |                       |
| <b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> |                   | douleur pharyngolaryngée, toux, congestion nasale   | dyspnée, sifflements, épistaxis   | syndrome d'apnée du sommeil, hyperventilation, pneumonie d'aspiration, congestion des voies respiratoires, dysphonie                      | congestion pulmonaire |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                         |                   | douleur abdominale, gêne abdominale, vomissement, nausée, constipation, diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale, douleur dentaire | gonflement de la langue, gastro-entérite, dysphagie, flatulence   | pancréatite <sup>c</sup> , occlusion intestinale, iléus, incontinence fécale, fécalome <sup>c</sup> , chéilite                            |                       |
| <b>Affections hépatobiliaires</b>                             |                   | augmentation des transaminases  | augmentation des gamma-glutamyltransférases, augmentation des enzymes hépatiques  | jaunisse  |                       |
| <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>          |                   | prurit, rash  | urticaire, alopecie, eczéma, acné   | angioedème, toxidermie <sup>c</sup> , hyperkératose, sécheresse cutanée, érythème, dyschromie cutanée, dermatite séborrhéique, pellicules |                       |
| <b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>        |                   | douleur musculo-squelettique, douleur dorsale, arthralgie   | augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, spasmes musculaires, raideur articulaire, tuméfaction articulaire, faiblesse musculaire, douleur au niveau du cou | rhabdomyolyse <sup>c</sup> , posture anormale <sup>c</sup>  |                       |
| <b>Affections du rein et des voies urinaires</b>              |                   |   | incontinence urinaire, pollakiurie, rétention urinaire, dysurie   |   |                       |

| Classes de Systèmes Organes   | Effet indésirable |                            |   |   |              |
|---|-------------------|----------------------------|---|---|--------------|
|   | Fréquence         |                            |   |   |              |
|   | Très fréquent     | Fréquent                   | Peu fréquent  | Rare  | Indéterminée |
| <b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b>           |                   |                            |   | syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir rubrique 4.6) <sup>c</sup>   |              |
| <b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>            |                   | aménorrhée                 | dysfonctionnement érectile, trouble de l'éjaculation, trouble menstruel <sup>e</sup> , galactorrhée, dysfonction sexuelle, douleur mammaire, gêne mammaire        | priapisme <sup>c</sup> , menstruation retardée <sup>c</sup> , gynécomastie, engorgement mammaire, accroissement mammaire <sup>c</sup> , écoulement mammaire, écoulement vaginal |              |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>      |                   | pyrexie, asthénie, fatigue | œdème de la face, œdème <sup>e</sup> , frissons, augmentation de la température corporelle, démarche anormale, soif, douleur thoracique, gêne thoracique, malaise | hypothermie <sup>c</sup> , diminution de la température corporelle <sup>c</sup> , syndrome de sevrage médicamenteux <sup>c</sup> , induration <sup>e</sup> ,                    |              |
| <b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b> |                   |                            | chute   |   |              |

<sup>a</sup> Se référer à « Hyperprolactinémie » ci-dessous.

<sup>b</sup> Se référer à « Symptômes extrapyramidaux » ci-dessous

<sup>c</sup> Non observé lors des études cliniques INVEGA mais observé dans l'environnement post-commercialisation avec la palipéridone.

<sup>d</sup> Dans les essais pivots contrôlés versus placebo, un diabète a été rapporté chez 0,05 % des sujets traités par INVEGA comparé à un taux de 0 % dans le groupe placebo. L'incidence globale de tous les essais cliniques était de 0,14 % chez les sujets traités par INVEGA.

<sup>e</sup> **L'insomnie inclut** : insomnie initiale, insomnie du milieu de la nuit ; **la convulsion inclut** : crise de Grand mal ; **l'œdème inclut** : œdème généralisé, œdème périphérique, œdème qui prend le godet ; **les troubles menstruels incluent** : menstruation irrégulière, oligoménorrhée.

#### Effets indésirables observés avec les formulations à base de rispéridone

La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone, par conséquent, les profils des effets indésirables de ces composés (incluant les deux formulations orale et injectable) s'appliquent l'un à l'autre. En plus des effets indésirables ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été observés lors de l'utilisation de produits à base de rispéridone et peuvent être attendus avec INVEGA.

**Affections du système nerveux**: trouble cérébrovasculaire

**Affections oculaires**: syndrome de l'iris hypotonique (peropératoire)

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

#### Description de certains effets indésirables

##### *Symptômes extrapyramidaux (SEP)*

Dans les essais cliniques dans la schizophrénie, il n'a pas été observé de différence entre le placebo et les doses de 3 et 6 mg d'INVEGA. Un effet dose-dépendant a été observé pour les SEP aux 2 doses les plus élevées d'INVEGA (9 et 12 mg). Dans les études dans les troubles schizo-affectifs, l'incidence

des SEP a été observée à un taux plus élevé dans tous les groupes de doses par rapport au placebo, sans corrélation claire avec la dose.

Les symptômes extrapyramidaux incluaient une analyse poolée des termes suivants : parkinsonisme (incluant hypersécrétion salivaire, raideur musculosquelettique, parkinsonisme, salivation, phénomène de la roue dentée, bradykinésie, hypokinésie, faciès figé, tension musculaire, akinésie, rigidité de la nuque, rigidité musculaire, démarche parkinsonienne et réflexe palpébral anormal, tremblement parkinsonien de repos), akathisie (incluant akathisie, impatience, hyperkinésie et syndrome des jambes sans repos), dyskinésie (dyskinésie, contractions musculaires, choréoathétose, athétose et myoclonie), dystonie (incluant dystonie, hypertonie, torticolis, contractions musculaires involontaires, contracture musculaire, blépharospasme, oculogyration, paralysie de la langue, spasme facial, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, spasme oropharyngé, pleurothotonus, spasme de la langue et trismus) et tremblement. Il est à noter qu'un spectre plus large de symptômes sont inclus, qui n'ont pas nécessairement une origine extrapyramidale.

#### *Prise de poids*

Dans les essais cliniques dans la schizophrénie, les pourcentages de patients atteignant le critère de prise de poids  $\geq 7\%$  ont été comparés, montrant une incidence comparable de prise de poids pour INVEGA aux doses de 3 mg et 6 mg par rapport au placebo, et une incidence plus élevée de prise de poids pour INVEGA à 9 mg et 12 mg par rapport au placebo.

Dans les essais cliniques dans les troubles schizo-affectifs, un pourcentage plus élevé de patients traités par INVEGA (5%) a présenté une prise de poids  $\geq 7\%$  par rapport au groupe placebo (1%). Dans l'étude portant sur deux groupes de doses (voir rubrique 5.1), la prise de poids  $\geq 7\%$  était de 3% dans le groupe à la dose la plus faible (3–6 mg), de 7% dans le groupe à la dose la plus élevée (9–12 mg) et de 1% dans le groupe placebo.

#### *Hyperprolactinémie*

Dans les essais cliniques dans la schizophrénie, des augmentations de la prolactine sérique ont été observées avec INVEGA chez 67% des sujets. Des effets indésirables pouvant suggérer une augmentation du taux de prolactine (par exemple, aménorrhée, galactorrhée, troubles menstruels, gynécomastie) ont été rapportés au total chez 2% des sujets. Les augmentations maximales moyennes des concentrations sériques de prolactine ont généralement été observées au Jour 15 du traitement, mais restaient au dessus des valeurs initiales à la fin de l'étude.

#### Effets de classe

Un allongement du QT, des arythmies ventriculaires (fibrillations ventriculaires, tachycardies ventriculaires), une mort subite inexplicée, un arrêt cardiaque et des torsades de pointes peuvent survenir avec les antipsychotiques. Des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires ainsi que de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les antipsychotiques - Fréquence inconnue.

La palipéridone est un métabolite actif de la rispéridone. Le profil de tolérance de la rispéridone peut être pertinent.

#### Sujet âgé

Dans une étude réalisée chez des sujets âgés schizophrènes, le profil de sécurité était similaire à celui observé chez des sujets non âgés. INVEGA n'a pas été étudié chez les sujets âgés déments. Dans des essais cliniques avec certains autres antipsychotiques atypiques, une augmentation des risques de décès et d'accidents cérébrovasculaires a été rapportée (voir rubrique 4.4).

#### Population pédiatrique

*Résumé du profil de sécurité d'emploi* Dans une étude clinique à court terme et deux études à plus long terme avec la palipéridone orale en comprimé à libération prolongée conduite chez des adolescents de 12 ans et plus souffrant de schizophrénie, le profil de sécurité général était similaire à celui observé chez l'adulte. Dans la population poolée des adolescents souffrant de schizophrénie (12 ans et plus, N=545) exposés à INVEGA, la fréquence et le type d'effets indésirables étaient similaires à ceux

observés chez l'adulte, à l'exception des EI suivants, qui ont été rapportés plus fréquemment chez les adolescents que chez les adultes recevant INVEGA (et plus fréquemment qu'avec le placebo) : sédation/somnolence, parkinsonisme, prise de poids, infection des voies respiratoires supérieures, akathisie et tremblements ont été rapportés très fréquemment ( $\geq 1/10$ ) chez les adolescents ; douleurs abdominales, galactorrhée, gynécomastie, acné, dysarthrie, gastroentérite, épistaxis, infection auriculaire, augmentation des triglycérides sanguins, et vertiges ont été rapportés fréquemment ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) chez les adolescents.

#### *Symptômes extrapyramidaux (SEP)*

Dans l'étude à court terme contrôlée versus placebo réalisée à dose fixe chez l'adolescent, l'incidence des SEP était supérieure quelle que soit la dose d'INVEGA par rapport à celle obtenue sous placebo, avec une fréquence accrue aux plus fortes doses d'INVEGA. Dans toutes les études réalisées chez l'adolescent, les SEP étaient plus fréquents chez les adolescents que chez les adultes quelle que soit la dose d'INVEGA.

#### *Prise de poids*

Dans l'étude à court terme contrôlée versus placebo réalisée à dose fixe chez l'adolescent, le pourcentage de sujets ayant présenté une prise de poids  $\geq 7\%$  était plus important chez les sujets traités par INVEGA (6-19% selon la dose) par rapport aux sujets ayant reçu le placebo (2%). Il n'y a pas de relation dose-effet claire. Dans l'étude à long terme réalisée sur 2 ans, les sujets ayant été exposés à INVEGA durant l'étude en double aveugle et en ouvert, une prise de poids modérée (4,9 kg) a été rapportée.

Chez les adolescents, la prise de poids doit être évaluée par rapport à la croissance pondérale normale attendue.

#### *Prolactine*

Dans l'étude réalisée sur une durée allant jusqu'à 2 ans avec INVEGA en ouvert chez des adolescents souffrant de schizophrénie, l'incidence d'une élévation du niveau sérique de prolactine était de 48 % chez les femmes et de 60 % chez les hommes. Les effets indésirables suggérant une augmentation du taux de prolactine (par exemple, aménorrhée, galactorrhée, troubles menstruels, gynécomastie) ont été rapportés chez 9,3 % de l'ensemble des sujets.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

En général, les signes et symptômes attendus sont ceux résultant d'une exacerbation des effets pharmacologiques connus de la palipéridone, à savoir somnolence et sédation, tachycardie et hypotension, allongement de l'intervalle QT et effets extrapyramidaux. Des torsades de pointes et des fibrillations ventriculaires ont été rapportées en relation avec un surdosage. En cas de surdosage aigu, l'implication possible de plusieurs médicaments doit être prise en compte.

La forme à libération prolongée doit être prise en compte dans l'évaluation des besoins en traitement et du rétablissement. Il n'existe pas d'antidote spécifique à la palipéridone. Des mesures générales de maintien des fonctions vitales doivent être mises en place. Établir et maintenir l'accès aux voies aériennes supérieures et assurer une oxygénation et une ventilation adéquates. Le suivi cardiovasculaire doit débuter immédiatement et doit inclure un suivi électrocardiographique en continu pour détecter d'éventuelles arythmies. Une hypotension et un collapsus circulatoire doivent être traités par des mesures appropriées telles que perfusion intraveineuse de fluides et/ou d'agents sympathomimétiques. Un lavage gastrique (après intubation si le patient est inconscient) et une administration de charbon actif en même temps qu'un laxatif doivent être envisagés. En cas de symptômes extrapyramidaux sévères, des agents anticholinergiques doivent être administrés. Une supervision et un suivi rapprochés doivent être poursuivis jusqu'au rétablissement du patient.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psycholeptiques, autres antipsychotiques code ATC: N05AX13.

INVEGA contient un mélange racémique de palipéridone (+) et (-).

#### Mécanisme d'action

La palipéridone est un agent sélectif bloquant les effets des monoamines, dont les propriétés pharmacologiques sont différentes de celles des neuroleptiques conventionnels. La palipéridone se lie fortement aux récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> et dopaminergiques D<sub>2</sub>. La palipéridone bloque également les récepteurs alpha1-adrénrgiques et bloque, à un moindre degré, les récepteurs histaminergiques H<sub>1</sub> et alpha2-adrénrgiques. L'activité pharmacologique des énantiomères (+) et (-) de la palipéridone est qualitativement et quantitativement comparable.

La palipéridone ne se lie pas aux récepteurs cholinergiques. Même si la palipéridone est un puissant antagoniste D<sub>2</sub>, qui est considéré comme responsable de l'effet bénéfique sur les symptômes positifs de la schizophrénie, elle entraîne moins de catalepsie et diminue à un moindre degré les fonctions motrices que les neuroleptiques conventionnels. L'antagonisme sérotoninergique central dominant peut diminuer la capacité de la palipéridone à induire des effets indésirables extrapyramidaux.

#### Efficacité clinique

##### *Schizophrénie*

L'efficacité d'INVEGA dans le traitement de la schizophrénie a été établie au cours de 3 études multicentriques, contrôlées versus placebo, en double aveugle, de 6 semaines, chez des sujets répondant aux critères du DSM-IV de la schizophrénie. Les doses d'INVEGA, variables selon les 3 études, allaient de 3 à 15 mg une fois par jour. Le critère primaire d'efficacité a été défini comme la diminution des scores totaux à l'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) comme indiqué dans le tableau ci-dessous. L'échelle PANSS est un inventaire validé de plusieurs items portant sur cinq facteurs afin d'évaluer : les symptômes positifs, les symptômes négatifs, les pensées désorganisées, l'excitation/l'hostilité incontrôlée et l'anxiété/la dépression. Toutes les doses d'INVEGA testées se sont différenciées du placebo au jour 4 (p<0,05). Les critères secondaires prédéfinis incluaient l'échelle PSP (Personal and Social Performance) et l'échelle CGI-S (Clinical Global Impression-Severity). Dans chacune des 3 études, INVEGA était supérieur au placebo sur la PSP et la CGI-S. L'efficacité a également été évaluée en calculant la réponse au traitement (définie comme une diminution du score total à l'échelle PANSS ≥ 30%) en tant que critère d'évaluation secondaire.

| Études sur la schizophrénie : Score total à l'échelle Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) pour la schizophrénie – Variations entre l'état initial et la dernière évaluation - Données en LOCF dans les études R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, et R076477-SCH-305 : Analyse en intention de traiter |              |                |                |                |                 |
|---|--------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
|   | Placebo      | INVEGA<br>3 mg | INVEGA<br>6 mg | INVEGA<br>9 mg | INVEGA<br>12 mg |
| <b>R076477-SCH-303</b>  | (N=126)      |                | (N=123)        | (N=122)        | (N=129)         |
| Moyenne à la ligne de base (ET)   | 94,1 (10,74) |                | 94,3 (10,48)   | 93,2 (11,90)   | 94,6 (10,98)    |
| Variation moyenne (ET)  | -4,1 (23,16) |                | -17,9 (22,23)  | -17,2 (20,23)  | -23,3 (20,12)   |
| Valeur de p (vs. placebo)   |              |                | <0,001         | <0,001         | <0,001          |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)   |              |                | -13,7 (2,63)   | -13,5 (2,63)   | -18,9 (2,60)    |

|   |              |               |               |               |               |
|---|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>R076477-SCH-304</b>                      | (N=105)      |               | (N=111)       |               | (N=111)       |
| Moyenne à la ligne de base (ET)             | 93,6 (11,71) |               | 92,3 (11,96)  |               | 94,1 (11,42)  |
| Variation moyenne (ET)                      | -8,0 (21,48) |               | -15,7 (18,89) |               | -17,5 (19,83) |
| Valeur de p (vs. placebo)                   |              |               | 0,006         |               | <0,001        |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES) |              |               | -7,0 (2,36)   |               | -8,5 (2,35)   |
| <b>R076477-SCH-305</b>                      | (N=120)      | (N=123)       |               | (N=123)       |               |
| Moyenne à la ligne de base (ET)             | 93,9 (12,66) | 91,6 (12,19)  |               | 93,9 (13,20)  |               |
| Variation moyenne (ET)                      | -2,8 (20,89) | -15,0 (19,61) |               | -16,3 (21,81) |               |
| Valeur de p (vs. placebo)                   |              | <0,001        |               | <0,001        |               |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES) |              | -11,6 (2,35)  |               | -12,9 (2,34)  |               |

Note : Les variations négatives des scores correspondent à une amélioration. Dans les 3 études, un contrôle actif (olanzapine à la dose de 10 mg) était inclus. LOCF – last observation carried forward (Dernière observation rapportée). La version 1–7 de la PANSS a été utilisée. Une dose de 15 mg était également incluse dans l'étude R076477-SCH-305, mais les résultats ne sont pas présentés car cette dose est supérieure à la dose journalière maximale recommandée de 12 mg.

| Études sur la schizophrénie : Proportion de patients répondeurs lors de la dernière évaluation. |           |                |                |                |                 |
|---|-----------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| Études R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, et R076477-SCH-305 : Analyse en intention de traiter   |           |                |                |                |                 |
|   | Placebo   | INVEGA<br>3 mg | INVEGA<br>6 mg | INVEGA<br>9 mg | INVEGA<br>12 mg |
| <b>R076477-SCH-303</b>  |           |                |                |                |                 |
| N   | 126       |                | 123            | 122            | 129             |
| Répondeur, n (%)  | 38 (30,2) |                | 69 (56,1)      | 62 (50,8)      | 79 (61,2)       |
| Non-répondeur, n (%)  | 88 (69,8) |                | 54 (43,9)      | 60 (49,2)      | 50 (38,8)       |
| Valeur de p (vs placebo)  | --        |                | <0,001         | 0,001          | <0,001          |
| <b>R076477-SCH-304</b>  |           |                |                |                |                 |
| N   | 105       |                | 110            |                | 111             |
| Répondeur, n (%)  | 36 (34,3) |                | 55 (50,0)      |                | 57 (51,4)       |
| Non-répondeur, n (%)  | 69 (65,7) |                | 55 (50,0)      |                | 54 (48,6)       |
| Valeur de p (vs placebo)  | --        |                | 0,025          |                | 0,012           |
| <b>R076477-SCH-305</b>  |           |                |                |                |                 |
| N   | 120       | 123            |                | 123            |                 |
| Répondeur, n (%)  | 22 (18,3) | 49 (39,8)      |                | 56 (45,5)      |                 |
| Non-répondeur, n (%)  | 98 (81,7) | 74 (60,2)      |                | 67 (54,5)      |                 |
| Valeur de p (vs placebo)  | --        | 0,001          |                | <0,001         |                 |

Dans un essai long terme conçu pour évaluer le maintien de l'effet, INVEGA était significativement plus efficace que le placebo sur le maintien du contrôle des symptômes et pour retarder la survenue des rechutes de la schizophrénie. Après avoir été traités pour un épisode aigu pendant 6 semaines et avoir été stabilisés pendant 8 semaines supplémentaires par INVEGA (à des doses allant de 3 à 15 mg une fois par jour), les patients étaient ensuite randomisés en double aveugle afin soit de continuer avec INVEGA ou soit avec le placebo jusqu'à survenue d'une rechute des symptômes de la schizophrénie. L'essai a été arrêté prématurément pour des raisons d'efficacité en montrant un délai avant rechute significativement plus long avec INVEGA comparé au placebo (p=0,0053).

#### *Troubles schizo-affectifs*

L'efficacité d'INVEGA dans le traitement aigu des symptômes psychotiques ou maniaques des troubles schizo-affectifs a été établie dans deux essais de six semaines contrôlés versus placebo chez des patients adultes non âgés. Les patients recrutés 1) répondaient aux critères DSM-IV des troubles schizo-affectifs, confirmés par l'entrevue clinique structurée pour les troubles DSM-IV, 2) présentaient un score total d'au moins 60 sur l'échelle Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), et 3) présentaient d'importants symptômes thymiques, confirmés par un score d'au moins 16 sur l'échelle Young Mania Rating Scale (YMRS) et/ou sur l'échelle Hamilton Depression Rating Scale 21 (HAM-D 21). La population étudiée incluait des patients présentant un trouble schizo-affectif de type bipolaire et dépressif. Dans l'un de ces essais, l'efficacité a été évaluée chez 211 patients ayant reçu des doses flexibles d'INVEGA (3-12 mg une fois par jour). Dans l'autre étude, l'efficacité a été

évaluée chez 203 patients ayant reçu l'une des deux posologies d'INVEGA : 6 mg avec la possibilité de réduire à 3 mg (n = 105) ou 12 mg avec la possibilité de réduire à 9 mg (n = 98) une fois par jour. Ces deux études incluait des patients ayant reçu INVEGA soit en monothérapie soit en association à des thymorégulateurs et/ou des antidépresseurs. La prise s'effectuait le matin en dehors ou au cours des repas. L'efficacité a été évaluée en utilisant l'échelle PANSS.

Le groupe INVEGA de l'étude à dose flexible (entre 3 et 12 mg/jour, soit une dose modale moyenne de 8,6 mg/jour) et le groupe à la dose la plus élevée d'INVEGA dans l'étude à 2 posologies (12 mg/jour avec la possibilité de réduire à 9 mg/jour) ont tous deux été supérieurs au placebo sur l'échelle PANSS à 6 semaines. Dans le groupe à la dose la plus faible dans l'étude à 2 posologies (6 mg/jour avec la possibilité de réduire à 3 mg/jour), INVEGA n'a pas été significativement différent du placebo selon l'échelle PANSS. Seul un petit nombre de sujets a reçu une dose de 3 mg dans les deux études et l'efficacité de cette posologie n'a pas pu être établie. Une amélioration statistiquement significative des symptômes maniaques, mesurée à l'aide des échelles HAM-D 21 et YMRS (secondes échelles d'efficacité), a été observée chez les patients de l'étude à dose flexible et chez ceux ayant reçu INVEGA à la dose la plus élevée dans la seconde étude. L'efficacité sur les symptômes dépressifs dans les troubles schizo-affectifs et le maintien de l'efficacité n'ont pas été étudiés.

D'après les résultats des deux études (données poolées des études), INVEGA a amélioré les symptômes psychotiques et maniaques des troubles schizo-affectifs à la fin de l'étude par rapport au placebo, lorsqu'administré en monothérapie ou en association avec des thymorégulateurs et/ou des antidépresseurs. Cependant, dans l'ensemble, l'ampleur de l'effet observé en ce qui concerne la PANSS et YMRS en monothérapie, était supérieure à celle observée en association avec des thymorégulateurs et/ou des antidépresseurs. Par ailleurs, dans la population poolée, l'efficacité d'INVEGA n'a pas pu être constatée chez les patients recevant de manière concomitante des thymorégulateurs et des antidépresseurs pour leurs symptômes psychotiques. Toutefois la taille de cette population était faible (30 réponders pour le groupe recevant la palipéridone et 20 réponders pour le groupe recevant le placebo). En outre, dans la population en intention de traiter de l'étude SCA-3001, l'efficacité sur les symptômes psychotiques mesurée par l'échelle PANSS était clairement moins prononcée et n'a pas atteint la significativité statistique pour les patients recevant de manière concomitante des thymorégulateurs et/ou des antidépresseurs. L'efficacité d'INVEGA sur les symptômes dépressifs n'a pas été démontrée.

L'examen des sous-groupes de population n'a pas révélé de preuve de réponse différentielle selon le sexe, l'âge ou la région géographique. Les données étaient insuffisantes pour étudier les effets différentiels selon l'origine ethnique. L'efficacité a également été évaluée en calculant la réponse au traitement (définie comme une diminution du score total à l'échelle PANSS  $\geq$  30% et un score CGI-C  $\leq$  2) en tant que critère d'évaluation secondaire.

| Études des troubles schizo-affectifs : Paramètre d'efficacité primaire, Variation du score total sur l'échelle PANSS par rapport à l'état initial dans les études R076477-SCA-3001 et R076477-SCA-3002 : Analyse en intention de traiter |              |                                   |                                    |                                      |
|--|--------------|-----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
|  | Placebo      | INVEGA<br>Faible dose<br>(3-6 mg) | INVEGA<br>Dose élevée<br>(9-12 mg) | INVEGA<br>Dose flexible<br>(3-12 mg) |
| <b>R076477-SCA-3001</b>  | (N=107)      | (N=105)                           | (N=98)                             |                                      |
| Moyenne à la ligne de base (ET)  | 91,6 (12,5)  | 95,9 (13,0)                       | 92,7 (12,6)                        |                                      |
| Variation moyenne (ET)   | -21,7 (21,4) | -27,4 (22,1)                      | -30,6 (19,1)                       |                                      |
| Valeur de p (vs. placebo)  |              | 0,187                             | 0,003                              |                                      |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)  |              | -3,6 (2,7)                        | -8,3 (2,8)                         |                                      |

|   |              |  |  |               |
|---|--------------|--|--|---------------|
| <b>R076477-SCA-3002</b>                     | (N=93)       |  |  | (N=211)       |
| Moyenne à la ligne de base (ET)             | 91,7 (12,1)  |  |  | 92,3 (13,5)   |
| Variation moyenne (ET)                      | -10,8 (18,7) |  |  | -20,0 (20,23) |
| Valeur de p (vs. placebo)                   |              |  |  | <0,001        |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES) |              |  |  | -13,5 (2,63)  |

Note : Les variations négatives des scores correspondent à une amélioration. LOCF = last observation carried forward (Dernière observation rapportée).

| Études des troubles schizo-affectifs : Paramètre d'efficacité secondaire, Proportion de patients répondeurs lors de la dernière observation rapportée (LOCF): Études R076477-SCA-3001 et R076477-SCA-3002 : Analyse en intention de traiter |           |                                   |                                    |                                      |
|---|-----------|-----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
|   | Placebo   | INVEGA<br>Faible dose<br>(3-6 mg) | INVEGA<br>Dose élevée<br>(9-12 mg) | INVEGA<br>Dose flexible<br>(3-12 mg) |
| <b>R076477-SCA-3001</b>   |           |                                   |                                    |                                      |
| N   | 107       | 104                               | 98                                 |                                      |
| Répondeur, n (%)  | 43 (40,2) | 59 (56,7)                         | 61 (62,2)                          |                                      |
| Non-répondeur, n (%)  | 64 (59,8) | 45 (43,3)                         | 37 (37,8)                          |                                      |
| Valeur de p (vs. placebo)   | --        | 0,008                             | 0,001                              |                                      |
| <b>R076477-SCA-3002</b>   |           |                                   |                                    |                                      |
| N   | 93        |                                   |                                    | 210                                  |
| Répondeur, n (%)  | 26 (28,0) |                                   |                                    | 85 (40,5)                            |
| Non-répondeur, n (%)  | 67 (72,0) |                                   |                                    | 125 (59,5)                           |
| Valeur de p (vs. placebo)   | --        |                                   |                                    | 0,046                                |
| Réponse définie comme une diminution du score total initial à l'échelle PANSS $\geq$ 30% et un score CGI-C $\leq$ 2   |           |                                   |                                    |                                      |

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec INVEGA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des troubles schizo-affectifs. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

### **L'efficacité d'INVEGA dans le traitement de la schizophrénie chez les adolescents entre 12 et 14 ans n'a pas été établie.**

L'efficacité d'INVEGA chez les patients adolescents souffrant de schizophrénie (INVEGA N = 149, placebo N = 51) a été étudiée dans une étude de 6 semaines, randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo, à des doses fixes adaptées en fonction du poids, avec un intervalle de dose allant de 1,5 mg/jour à 12 mg/jour. Les sujets étaient âgés de 12 à 17 ans et répondaient aux critères du DSM-IV de la schizophrénie. L'efficacité a été évaluée en utilisant l'échelle PANSS. L'étude a démontré l'efficacité d'INVEGA dans le groupe de dose intermédiaire chez les adolescents souffrant de schizophrénie. Secondairement, l'analyse des doses a démontré l'efficacité des doses de 3 mg, 6 mg et 12 mg en une prise quotidienne.

| Etude chez l'adolescent schizophrène: R076477-PSZ-3001: 6 semaines, dose fixe, contrôlée par placebo<br>Analyse en Intention de Traiter. Critère de jugement : Proportion de patients répondeurs lors de la dernière observation rapportée (LOCF) par rapport à l'état initial. |                 |   |   |   |
|---|-----------------|---|---|---|
|   | Placebo<br>N=51 | INVEGA<br>Faible dose<br>1,5 mg<br>N=54 | INVEGA<br>Dose<br>intermédiaire<br>3 ou 6 mg*<br>N=48 | INVEGA<br>Dose élevée<br>6 or 12 mg**<br>N=47 |
| <b>Variation du score PANSS</b>   |                 |   |   |   |
| Moyenne à la ligne de base (ET)   | 90.6 (12.13)    | 91.6 (12.54)                            | 90.6 (14.01)  | 91.5 (13.86)                                  |
| Variation moyenne (ET)  | -7.9 (20.15)    | -9.8 (16.31)                            | -17.3 (14.33)   | -13.8 (15.74)                                 |
| Valeur de p (vs. placebo)   |                 | 0.508                                   | 0.006   | 0.086   |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)   |                 | -2.1 (3.17)                             | -10.1 (3.27)  | -6.6 (3.29)                                   |
| <b>Etude des répondeurs</b>   |                 |   |   |   |
| Répondeur, n (%)  | 17 (33.3)       | 21 (38.9)                               | 31 (64.6)   | 24 (51.1)                                     |
| Non-répondeur, n (%)  | 34 (66.7)       | 33 (61.1)                               | 17 (35.4)   | 23 (48.9)                                     |
| P value (vs. Placebo)   |                 | 0.479                                   | 0.001   | 0.043   |
| Réponse définie comme une diminution du score total initial à l'échelle PANSS $\geq$ 20%<br>Note: Les variations négatives des scores correspondent à une amélioration. LOCF = last observation carried forward (Dernière observation rapportée).                               |                 |   |   |   |

\*Groupe à dose intermédiaire: 3 mg pour les sujets < 51 kg, 6 mg pour les sujets  $\geq$  51 kg

\*\*Groupe à dose élevée: 6 mg pour les sujets < 51 kg, 12 mg pour les sujets  $\geq$  51 kg

L'efficacité d'INVEGA à niveau de dose flexible entre 3 mg/jour et 9 mg/jour chez les patients adolescents (12 ans et plus) souffrant de schizophrénie (INVEGA N = 112, aripiprazole N = 114) a également été évaluée dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, et qui incluait une phase aigüe de 8 semaines en double aveugle et une phase de maintenance de 18 semaines en double aveugle. La variation du score PANSS total, entre l'état initial et les semaines 8 et 26 était numériquement comparable entre les groupes de traitement par INVEGA et aripiprazole. De plus, la différence entre le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration du score totale PANSS  $\geq$  20% à la semaine 26 était numériquement comparable entre les 2 groupes de traitement.

| Etude chez l'adolescent schizophrène: R076477-PSZ-3003: 26 semaines, dose flexible, contrôlée par rapport à un comparateur actif. Analyse en Intention de Traiter. Critère de jugement : Proportion de patients répondeurs lors de la dernière observation rapportée (LOCF) par rapport à l'état initial. |                           |                                  |
|---|---------------------------|----------------------------------|
|   | INVEGA<br>3-9 mg<br>N=112 | Aripiprazole<br>5-15 mg<br>N=114 |
| <b>Variation du score PANSS à 8 semaines en phase aigüe</b>   |                           |                                  |
| Moyenne à la ligne de base (ET)   | 89.6 (12.22)              | 92.0 (12.09)                     |
| Variation moyenne (ET)  | -19.3 (13.80)             | -19.8 (14.56)                    |
| Valeur de p (vs. aripiprazole)  | 0.935                     |                                  |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)   | 0.1 (1.83)                |                                  |
| <b>Variation du score PANSS à 26 semaines</b>   |                           |                                  |
| Moyenne à la ligne de base (ET)   | 89.6 (12.22)              | 92.0 (12.09)                     |
| Variation moyenne (ET)  | -25.6 (16.88)             | -26.8 (18.82)                    |
| Valeur de p (vs. aripiprazole)  | 0.877                     |                                  |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)   | -0.3 (2.20)               |                                  |
| <b>Etude des répondeurs à 26 semaines</b>   |                           |                                  |
| Répondeur, n (%)  | 86 (76.8)                 | 93 (81.6)                        |
| Non-répondeur, n (%)  | 26 (23.2)                 | 21 (18.4)                        |
| P value (vs aripiprazole)   | 0.444                     |                                  |
| Réponse définie comme une diminution du score total initial à l'échelle PANSS $\geq$ 20%<br>Note: Les variations négatives des scores correspondent à une amélioration. LOCF = last observation carried forward (Dernière observation rapportée).   |                           |                                  |

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la palipéridone après administration d'INVEGA est proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses cliniquement recommandées.

### Absorption

Après administration d'une dose unique, INVEGA montre un taux de libération graduellement croissant, permettant d'atteindre progressivement les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) dans un délai d'environ 24 heures. Avec une administration d'INVEGA une fois par jour, les concentrations de palipéridone à l'état d'équilibre sont atteintes 4–5 jours après administration chez la plupart des sujets.

La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone. Les caractéristiques de libération d'INVEGA entraînent des fluctuations minimales entre pic et vallée comparées à celles observées avec la rispéridone à libération immédiate (index de fluctuation de 38% versus 125%).

La biodisponibilité orale absolue de la palipéridone après administration d'INVEGA est de 28% (IC 90% de 23%–33%).

L'administration des comprimés à libération prolongée de palipéridone avec un repas standard riche en graisses et en calories augmente la  $C_{max}$  et l'ASC de la palipéridone de 50–60% comparé à l'administration à l'état de jeûne.

### Distribution

La palipéridone est rapidement distribuée. Le volume apparent de distribution est de 487l. La liaison aux protéines plasmatiques de la palipéridone est de 74%. Elle se lie principalement à l'alpha1-glycoprotéine acide et à l'albumine.

### Biotransformation et élimination

Une semaine après administration d'une dose unique de 1 mg de  $^{14}C$ -palipéridone à libération immédiate, 59% de la dose était excrétée inchangée dans les urines, indiquant que la palipéridone n'est pas extensivement métabolisée au niveau hépatique. Environ 80% de la radioactivité administrée est retrouvée dans les urines et 11% dans les fèces. Quatre voies métaboliques ont été identifiées *in vivo*, aucune d'entre elles ne concernent plus de 6,5% de la dose : déalkylation, hydroxylation, déshydrogénation, et coupure du noyau benzisoxazole. Bien que les études *in vitro* suggèrent un rôle du CYP2D6 et du CYP3A4 dans le métabolisme de la palipéridone, il n'existe pas de preuve *in vivo* que ces isoenzymes jouent un rôle significatif dans le métabolisme de la palipéridone. Les analyses de pharmacocinétique de population ont indiqué une absence de différence notable sur la clairance apparente de la palipéridone après administration d'INVEGA entre les métaboliseurs rapides et métaboliseurs lents des substrats du CYP2D6. Les études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains montrent que la palipéridone n'inhibe pas de façon substantielle le métabolisme des médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450, incluant CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, et CYP3A5. La demi-vie terminale d'élimination de la palipéridone est d'environ 23 heures.

Des données *in vitro* ont montré que la palipéridone était un substrat de la P-gp et un inhibiteur faible de la P-gp à concentrations élevées. Aucune donnée *in vivo* n'est disponible et la signification clinique n'est pas connue.

### Insuffisance hépatique

La palipéridone n'est pas extensivement métabolisée au niveau hépatique. Dans une étude chez des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B), les concentrations plasmatiques de palipéridone libre étaient comparables à celles de sujets sains. Aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C).

### Insuffisance rénale

L'élimination de la palipéridone décroît avec la diminution de la fonction rénale. La clairance totale de la palipéridone était réduite chez des sujets avec une fonction rénale altérée de 32% dans l'insuffisance rénale légère (Clairance de la créatinine [ClCr] = 50 à < 80 ml/min), de 64% dans l'insuffisance rénale modérée (ClCr = 30 à < 50 ml/min), et de 71% dans l'insuffisance rénale sévère (ClCr ≤ 30 ml/min). La demi-vie terminale d'élimination de la palipéridone était de 24, 40, et 51 heures chez les sujets ayant une insuffisance rénale légère, modérée, et sévère, respectivement, comparée à 23 heures chez les sujets avec une fonction rénale normale (ClCr ≥ 80 ml/min).

### Sujet âgé

Les données d'une étude de pharmacocinétique chez des sujets âgés (≥ 65 ans, n = 26) indiquent que la clairance apparente à l'état d'équilibre de la palipéridone après administration d'INVEGA était inférieure de 20% comparée à celle de sujets adultes (18-45 ans, n = 28). Toutefois, il n'a pas été observé d'effet notable de l'âge dans l'analyse de pharmacocinétique de population chez des sujets schizophrènes après correction des diminutions de la ClCr liées à l'âge.

### Adolescents

L'exposition systémique à la palipéridone chez les patients adolescents (15 ans et plus) était similaire à celle obtenue chez les adultes. Chez les adolescents de poids < 51 kg, une exposition plus importante de 23 % a été observée par rapport aux adolescents de poids ≥ 51 kg. L'âge à lui seul n'influence pas l'exposition à la palipéridone.

### Origine ethnique

L'analyse de la pharmacocinétique de population n'a pas mis en évidence de différences liées à l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de la palipéridone après administration d'INVEGA.

### Sexe

La clairance apparente de la palipéridone après administration d'INVEGA est approximativement 19% plus basse chez la femme que chez l'homme. Cette différence est en grande partie expliquée par les différences de masse corporelle maigre et de clairance de la créatinine entre les hommes et les femmes.

### Tabagisme

Sur la base d'études *in vitro* utilisant des enzymes hépatiques humains, la palipéridone n'est pas un substrat pour le CYP1A2 ; fumer ne devrait donc pas avoir d'effet sur la pharmacocinétique de la palipéridone. Une analyse de pharmacocinétique de population a montré une exposition à la palipéridone légèrement plus faible chez les fumeurs comparé aux non-fumeurs. Il est peu probable que la différence soit cliniquement pertinente.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données issues des études toxicologiques réalisées avec la palipéridone chez le rat et le chien en administration répétée ont révélé des effets principalement pharmacologiques, tels que sédation, et effets médiés par la prolactine sur les glandes mammaires et l'appareil génital. La palipéridone n'est pas tératogène chez le rat et le lapin. Au cours des études de reproduction chez le rat avec la rispéridone, qui est convertie de façon extensive en palipéridone chez le rat et l'Homme, une réduction du poids de naissance et de la survie des petits a été observée. D'autres antagonistes dopaminergiques, lorsqu'ils ont été administrés à des animaux gravides, ont entraîné des effets délétères sur les capacités d'apprentissage et le développement moteur des jeunes. La palipéridone n'a pas été génotoxique dans une batterie de tests. Dans les études de carcinogenèse orale réalisées avec la rispéridone chez le rat et chez la souris, il a été observé une augmentation de l'incidence des adénomes hypophysaires (souris) et des adénomes du pancréas endocrine (rat), et de la glande mammaire (chez les deux espèces). Ces tumeurs peuvent être liées à un antagonisme D2 prolongé et à une hyperprolactinémie. La signification de ces données tumorales chez les rongeurs en termes de risque pour l'espèce humaine est inconnue.

Dans une étude de toxicité réalisée sur 7 semaines chez des rats jeunes, chez qui des doses de palipéridone allant jusqu'à 2,5 mg/kg/jour correspondant à une exposition approximativement égale à

l'exposition clinique selon l'ASC ont été administrées par voie orale, aucun effet sur la croissance, la maturation sexuelle ni la performance de la reproduction n'a été observée. La palipéridone n'a pas altéré le développement neurocomportemental des mâles à des doses allant jusqu'à 2.5 mg/kg/jour. A 2.5 mg/kg/jour, un effet sur l'apprentissage et la mémoire a été observé chez les femelles. Cet effet n'a pas été observé après l'arrêt du traitement. Dans une étude de toxicité réalisée sur 40 semaines chez des chiens jeunes avec des doses de rispéridone orales (qui est extensivement métabolisée en palipéridone) allant jusqu'à 5 mg/kg/jour, des effets sur la maturation sexuelle, la croissance des os longs et la densité minérale osseuse fémorale ont été observées à partir de 3 fois l'exposition clinique selon l'ASC.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### *Noyau*

Oxyde de polyéthylène 200K  
Chlorure de sodium  
Povidone (K29-32)  
Acide stéarique  
Butylhydroxytoluène (E321)  
Oxyde de polyéthylène 7000K  
Oxyde ferrique (rouge) (E172)  
Oxyde de fer (noir) (E172)  
Hydroxyéthylcellulose  
Polyéthylène glycol 3350  
Acétate de cellulose

#### *Pelliculage*

Hypromellose  
Dioxyde de titane (E171)  
Polyéthylène glycol 400  
Oxyde ferrique (rouge) (E172)  
Cire de carnauba

#### *Encre d'impression*

Oxyde de fer (noir) (E172)  
Propylène glycol  
Hypromellose

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Flacons : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Plaquettes thermoformées : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons :

Flacon polyéthylène blanc haute densité (PEHD) avec scellage par induction et bouchon polypropylène sécurité-enfant. Chaque flacon contient deux sachets de dessicant (sachets en polyéthylène de qualité alimentaire) de 1 g de gel de silice (dioxyde de silicose).

Conditionnement de 30 et 350 comprimés à libération prolongée.

Plaquettes thermoformées :

Chlorure de polyvinyle (PVC) laminé avec couche en polychloro-trifluoroéthylène (PCTFE)/aluminium pour extraction du comprimé.

Conditionnements de 14, 28, 30, 49, 56, et 98 comprimés à libération prolongée.

Ou

Chlorure de polyvinyle (PVC) laminé blanc avec couche en polychloro-trifluoroéthylène (PCTFE)/aluminium pour extraction du comprimé.

Conditionnements de 14, 28, 30, 49, 56, et 98 comprimés à libération prolongée.

Ou

Polyamide orienté (OPA)-aluminium-chlorure de polyvinyle (PVC)/couche aluminium pour extraction du comprimé.

Conditionnements de 14, 28, 30, 49, 56, et 98 comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV,  
Turnhoutseweg 30,  
B-2340 Beerse,  
Belgique.

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/395/011 - 015

EU/1/07/395/031 - 035

EU/1/07/395/049 - 052

EU/1/07/395/061 - 062

EU/1/07/395/071 - 073

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 25 juin 2007

Date de dernier renouvellement : 25 juin 2012

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

JJ mois AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

INVEGA 12 mg, comprimé à libération prolongée

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient 12 mg de palipéridone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Comprimés jaune-foncé en forme de gélule de 11 mm de longueur sur 5 mm de diamètre, constitués de trois couches portant l'inscription « PAL 12 ».

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

INVEGA est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent de 15 ans et plus.

INVEGA est indiqué dans le traitement des symptômes psychotiques ou maniaques des troubles schizo-affectifs chez l'adulte. L'effet sur les symptômes dépressifs n'a pas été démontré.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

##### *Schizophrénie (adultes)*

La posologie recommandée d'INVEGA dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte est de 6 mg une fois par jour, administrée le matin. Une adaptation posologique initiale n'est pas nécessaire. Certains patients peuvent bénéficier de doses plus faibles ou plus élevées dans l'intervalle de doses recommandées allant de 3 mg à 12 mg une fois par jour. L'adaptation posologique, lorsqu'elle est nécessaire, ne doit intervenir qu'après réévaluation clinique. Lorsqu'une augmentation posologique est nécessaire, des paliers de 3 mg par jour sont recommandés et doivent généralement être espacés de plus de 5 jours.

##### *Trouble schizo-affectif (adultes)*

La posologie recommandée d'INVEGA dans le traitement des troubles schizo-affectifs chez l'adulte est de 6 mg une fois par jour, administrée le matin. Une adaptation posologique initiale n'est pas nécessaire. Certains patients peuvent bénéficier de doses plus élevées dans l'intervalle de doses recommandées allant de 6 mg à 12 mg, une fois par jour. L'adaptation posologique, lorsqu'elle est nécessaire, ne doit intervenir qu'après réévaluation clinique. Lorsque des augmentations de posologie sont nécessaires, des augmentations de 3 mg par jour sont recommandées et doivent généralement être espacées de plus de 4 jours. Le maintien de l'efficacité n'a pas été étudié.

##### *Passage à d'autres médicaments antipsychotiques*

Il n'a pas été recueilli systématiquement de données permettant d'établir spécifiquement les modalités de passage des patients traités par INVEGA à d'autres médicaments antipsychotiques. Du fait des différences de profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des divers médicaments antipsychotiques, le suivi par un médecin est nécessaire lorsque le passage à un autre antipsychotique est jugé médicalement justifié.

### *Sujet âgé*

Les recommandations posologiques chez les patients âgés ayant une fonction rénale normale ( $\geq 80$  ml/min) sont identiques à celles des adultes avec fonction rénale normale. Toutefois, certains patients âgés pouvant avoir une fonction rénale diminuée, des adaptations posologiques peuvent être nécessaires en fonction de l'état de la fonction rénale (voir Insuffisance rénale ci-dessous). INVEGA doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés déments ayant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral (voir rubrique 4.4). La sécurité et l'efficacité d'INVEGA chez les patients de plus de 65 ans souffrant de troubles schizo-affectifs n'ont pas été étudiées.

### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. INVEGA n'ayant pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la prudence est recommandée chez ces patients.

### *Insuffisance rénale*

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine  $\geq 50$  et  $< 80$  ml/min), la dose initiale recommandée est de 3 mg une fois par jour. La dose peut être augmentée à 6 mg en une prise par jour en fonction de la réponse clinique et de la tolérance.

Pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine  $\geq 10$  à  $< 50$  ml/min), la dose initiale recommandée d'INVEGA est de 1,5 mg tous les jours, et peut être augmentée à 3 mg une fois par jour après réévaluation clinique. INVEGA n'ayant pas été étudié chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

### *Population pédiatrique*

*Schizophrénie* : La posologie recommandée pour l'instauration d'INVEGA dans le traitement de la schizophrénie chez les adolescents de 15 ans et plus est de 3 mg une fois par jour, administrée le matin.

Adolescents pesant  $< 51$  kg: la dose quotidienne maximale recommandée d'INVEGA est de 6 mg.

Adolescents pesant  $\geq 51$  kg: la dose quotidienne maximale recommandée d'INVEGA est de 12 mg.

L'adaptation posologique, lorsqu'elle est nécessaire, ne doit intervenir qu'après une réévaluation clinique des besoins individuels du patient.

Lorsqu'une augmentation de la dose est nécessaire, des paliers de 3 mg par jour sont recommandés et doivent généralement être espacés de 5 jours ou plus. La sécurité et l'efficacité d'INVEGA chez les adolescents âgés de 12 à 14 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation posologique ne peut être faite. Il n'est pas justifié d'utiliser INVEGA chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

*Troubles schizo-affectifs* : La sécurité et l'efficacité d'INVEGA dans le traitement des troubles schizo-affectifs chez les patients âgés de 12 à 17 ans n'a pas été étudiée ou établie. Il n'est pas justifié d'utiliser INVEGA chez les enfants âgés de moins de 12 ans

### *Autres populations particulières*

Aucune adaptation posologique d'INVEGA n'est recommandée du fait du sexe, de l'origine ethnique, ou chez les fumeurs.

### Mode d'administration

INVEGA est destiné à l'administration orale. Il doit être avalé en entier avec une boisson, et ne doit être ni mâché, ni divisé, ni écrasé. La substance active est contenue dans une enveloppe non absorbable destinée à libérer la substance active de façon contrôlée. L'enveloppe du comprimé, ainsi que les composants insolubles du noyau du comprimé, est éliminée de l'organisme, les patients ne

doivent pas s'inquiéter s'ils observent occasionnellement dans leurs selles quelque chose ressemblant à un comprimé.

L'administration d'INVEGA doit être standardisée par rapport à la prise de nourriture (voir rubrique 5.2). Le patient doit être informé de toujours prendre INVEGA à jeun ou de toujours le prendre avec le petit déjeuner et de ne pas alterner administration à jeun et administration avec le petit déjeuner.

#### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active, à la rispéridone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Les patients présentant des troubles schizo-affectifs traités par la palipéridone doivent faire l'objet d'un suivi attentif afin de détecter un éventuel basculement des symptômes maniaques vers des symptômes dépressifs.

##### Intervalle QT

La prudence est nécessaire lorsqu'INVEGA est prescrit à des patients présentant une maladie cardiovasculaire connue ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT, et en cas d'utilisation concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

##### Syndrome malin des neuroleptiques

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN), caractérisé par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité du système nerveux autonome, une altération de la conscience et une élévation des taux sériques de créatine phosphokinase, a été rapporté avec la palipéridone. Des signes cliniques supplémentaires peuvent inclure une myoglobinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Si un patient développe des signes ou des symptômes indicatifs d'un SMN, tous les antipsychotiques, dont INVEGA doivent être arrêtés.

##### Dyskinésie tardive

Les médicaments qui possèdent des propriétés antagonistes dopaminergiques ont été associés à l'induction de dyskinésie tardive caractérisée par des mouvements anormaux involontaires, prédominant au niveau de la langue et/ou du visage. Si les signes et symptômes d'une dyskinésie tardive apparaissent, l'arrêt de tous les antipsychotiques, dont INVEGA doit être envisagé.

##### Leucopénie, neutropénie et agranulocytose

Des cas de leucopénie, neutropénie et agranulocytose ont été rapportés avec les antipsychotiques, dont INVEGA. Une agranulocytose a été très rarement rapportée (< 1/10 000 patients) lors de la surveillance après commercialisation. Les patients ayant des antécédents cliniquement significatifs de faible numération des globules blancs (NGB) ou de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse doivent être surveillés pendant les tous premiers mois de traitement et l'arrêt d'INVEGA doit être considéré au premier signe d'une baisse cliniquement significative de la NGB en l'absence d'autres facteurs causaux. Les patients ayant une neutropénie cliniquement significative doivent être attentivement surveillés pour une fièvre ou d'autres symptômes ou signes d'infection et traités rapidement si de tels symptômes ou signes apparaissent. Les patients ayant une neutropénie sévère (numération absolue de neutrophiles < 1 x 10<sup>9</sup>/L) doivent arrêter INVEGA et leur NGB doit être suivie jusqu'à rétablissement.

##### Hyperglycémie et diabète

Hyperglycémie, diabète et exacerbation d'un diabète préexistant ont été rapportés au cours du traitement par palipéridone. Dans certains cas, une prise de poids antérieure a été rapportée, ce qui peut être un facteur prédisposant. L'association à une acidocétose a été très rarement rapportée et l'association à un coma diabétique rarement rapportée. Une surveillance clinique appropriée est recommandée conformément aux recommandations relatives aux antipsychotiques. Les symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie, et fatigue) doivent être recherchés chez les

patients traités par antipsychotiques atypiques, y compris INVEGA. Une surveillance régulière doit être effectuée chez les patients diabétiques afin de détecter une aggravation de la glycémie.

#### Prise de poids

Une prise de poids significative a été rapportée avec l'utilisation d'INVEGA. Le poids doit être contrôlé régulièrement.

#### Hyperprolactinémie

Les études sur cultures de tissus suggèrent que la croissance cellulaire dans les tumeurs du sein chez l'Homme peut être stimulée par la prolactine. Bien qu'une association claire avec l'administration d'antipsychotiques n'ait pas été établie à ce jour dans les études cliniques et épidémiologiques, la prudence est recommandée chez les patients présentant des antécédents médicaux significatifs. La palipéridone doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant des tumeurs potentiellement prolactine-dépendantes.

#### Hypotension orthostatique

La palipéridone peut induire une hypotension orthostatique chez certains patients par son activité alpha-bloquante.

Sur la base des données poolées de 3 études, contrôlées versus placebo, sur 6 semaines, à doses fixes réalisées avec INVEGA (3, 6, 9 et 12 mg), une hypotension orthostatique a été rapportée chez 2,5% des sujets traités par INVEGA comparé à 0,8% des patients sous placebo. INVEGA doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue (par exemple, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde ou ischémie, anomalies de la conduction), maladie cérébrovasculaire, ou situation clinique prédisposant à une hypotension (par exemple, déshydratation et hypovolémie).

#### Convulsions

INVEGA doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsions ou d'autres situations cliniques pouvant potentiellement abaisser le seuil épileptogène.

#### Risque d'obstruction gastro-intestinale

INVEGA étant un comprimé non déformable et ne changeant pas significativement de forme au niveau du tractus gastro-intestinal, INVEGA ne doit généralement pas être administré à des patients présentant un rétrécissement gastro-intestinal sévère (pathologique ou iatrogène) ou chez des patients présentant une dysphagie ou ayant des difficultés importantes à avaler des comprimés. De rares cas de symptômes obstructifs ont été rapportés chez des patients ayant des sténoses connues associés à la prise de médicaments sous forme de formulations à libération contrôlée non déformables. Du fait de sa formulation à libération prolongée, INVEGA ne doit être administré que chez des patients pouvant avaler le comprimé en entier.

#### Situations cliniques diminuant le temps de transit gastro-intestinal

Les situations cliniques entraînant une diminution du temps de transit gastro-intestinal, par exemple les situations cliniques associées à une diarrhée chronique sévère, peuvent aboutir à une diminution de l'absorption de la palipéridone.

#### Insuffisance rénale

Les concentrations plasmatiques de palipéridone sont augmentées chez les patients présentant une insuffisance rénale et, de ce fait, une adaptation posologique peut être nécessaire chez certains patients (voir rubriques 4.2 et 5.2). Aucune donnée n'est disponible chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min. La palipéridone ne doit pas être utilisée chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min.

#### Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C). La prudence est recommandée lorsque la palipéridone est utilisée chez ces patients.

### Patients âgés déments

INVEGA n'a pas été étudié chez des patients âgés déments. En conséquence, l'expérience acquise avec la rispéridone est considérée également valable pour la palipéridone.

#### *Mortalité globale*

Dans une méta-analyse portant sur 17 essais cliniques contrôlés, des patients âgés déments traités par d'autres antipsychotiques atypiques, incluant la rispéridone, l'aripiprazole, l'olanzapine, et la quétiapine ont présenté une augmentation du risque de mortalité comparé au placebo. Chez les patients traités par la rispéridone, la mortalité était de 4% comparée à 3,1% par le placebo.

#### *Effets indésirables cérébrovasculaires*

Une augmentation du risque d'événements indésirables cérébrovasculaires d'un facteur 3 a été observée dans des essais cliniques randomisés contrôlés versus placebo réalisés chez des patients déments avec certains antipsychotiques atypiques, incluant la rispéridone, l'aripiprazole et l'olanzapine. Le mécanisme de cette augmentation du risque est inconnu. INVEGA sera utilisé avec prudence chez les patients âgés déments présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

### Maladie de Parkinson et démence à Corps de Lewy

Les prescripteurs doivent évaluer les risques versus les bénéfices de la prescription d'INVEGA chez les patients présentant une maladie de Parkinson ou une démence à Corps de Lewy, ces deux groupes pouvant présenter une augmentation du risque de survenue d'un Syndrome Malin des Neuroleptiques ainsi qu'une sensibilité accrue aux antipsychotiques. Les manifestations de cette hypersensibilité peuvent inclure confusion, obnubilation, instabilité posturale avec chutes fréquentes, en plus des symptômes extrapyramidaux.

### Priapisme

La survenue d'un priapisme a été rapportée avec les médicaments antipsychotiques (dont la rispéridone) ayant des propriétés alpha-bloquantes adrénergiques. Après commercialisation, des cas de priapisme ont également été rapportés avec la palipéridone qui est le métabolite actif de la rispéridone. Les patients doivent donc être informés qu'ils doivent consulter d'urgence un médecin si le priapisme n'a pas disparu au bout de 3 à 4 heures.

### Régulation de la température corporelle

Une altération de la capacité corporelle à diminuer la température corporelle centrale a été rapportée avec les médicaments antipsychotiques. La prudence est recommandée en cas de prescription d'INVEGA à des patients susceptibles d'être exposés à certaines situations pouvant contribuer à une augmentation de la température corporelle centrale, par exemple exercice physique intense, exposition à une température extrême, traitement concomitant par des médicaments ayant une activité anticholinergique ou existence d'une déshydratation.

### Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec les médicaments antipsychotiques. Les patients traités par des antipsychotiques présentant souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tout facteur de risque potentiel de TEV doit être identifié avant et pendant le traitement par INVEGA et des mesures préventives doivent être mises en œuvre.

### Effet antiémétique

Un effet antiémétique a été observé au cours des études précliniques réalisées avec la palipéridone. Cet effet, lorsqu'il survient chez l'homme, peut masquer les signes et symptômes d'un surdosage avec certains médicaments ou certaines situations cliniques telles qu'une occlusion intestinale, un syndrome de Reye et une tumeur cérébrale.

### Population pédiatrique

L'effet sédatif d'INVEGA doit être étroitement surveillé dans cette population. Un changement de l'heure d'administration d'INVEGA peut améliorer l'impact de l'effet sédatif sur le patient.

Etant donné l'impact potentiel d'une hyperprolactinémie prolongée sur la croissance et la maturation sexuelle chez les adolescents, une évaluation clinique régulière de la fonction endocrinienne doit être envisagée, avec notamment un suivi de la taille, du poids, de la maturation sexuelle, un suivi de la fonction menstruelle et des autres effets potentiellement liés à la prolactine.

Pendant le traitement par INVEGA, une recherche régulière de symptôme extrapyramidaux et d'autres troubles des mouvements doit également être réalisée.

Pour les recommandations posologiques spécifiques à la population pédiatrique, voir la rubrique 4.2.

#### Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire

Un syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez des patients traités par des médicaments antagonistes des récepteurs alpha1a-adrénergiques, tels que INVEGA (voir rubrique 4.8).

Le SIHP peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'opération. L'utilisation actuelle ou antérieure de médicaments ayant un effet antagoniste des récepteurs alpha1a-adrénergiques doit être portée à la connaissance du chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention chirurgicale. Le bénéfice potentiel de l'arrêt du traitement par alpha1-bloquant avant l'intervention chirurgicale de la cataracte n'a pas été établi et doit être mis en balance avec le risque d'arrêt du traitement antipsychotique.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

La prudence est recommandée lorsque INVEGA est prescrit concomitamment avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, par exemple les antiarythmiques de Classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) et les antiarythmiques de Classe III (par exemple, amiodarone, sotalol), certains antihistaminiques, certains autres antipsychotiques et certains antipaludéens (par exemple, méfloquine).

#### Effet d'INVEGA sur d'autres médicaments

La palipéridone ne devrait pas entraîner d'interactions pharmacocinétiques cliniquement importantes avec les médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P-450. Les études *in vitro* indiquent que la palipéridone n'est pas un inducteur de l'activité du CYP1A2.

Compte tenu des effets primaires de la palipéridone sur le système nerveux central (voir rubrique 4.8), INVEGA sera utilisé avec prudence en association avec d'autres médicaments agissant au niveau central, par exemple, les anxiolytiques, la majorité des antipsychotiques, les hypnotiques, les opiacés, etc. ou avec l'alcool.

La palipéridone peut antagoniser l'effet de la lévodopa et d'autres agonistes dopaminergiques. Lorsque cette association s'avère nécessaire, en particulier au stade terminal de la maladie de Parkinson, la dose efficace la plus faible des deux traitements doit être prescrite.

Du fait de son potentiel à induire une hypotension orthostatique (voir rubrique 4.4), un effet additif peut être observé lorsqu'INVEGA est administré avec d'autres médicaments ayant ce potentiel, par exemple, autres antipsychotiques, antidépresseurs tricycliques.

La prudence est recommandée lorsque la palipéridone est associée à d'autres médicaments connus pour diminuer le seuil épiléptogène (par exemple, phénothiazines ou butyrophénones, clozapine, tricycliques ou IRSS, tramadol, méfloquine, etc.).

Aucune étude d'interaction entre INVEGA et le lithium n'a été réalisée ; toutefois, une interaction pharmacocinétique est peu probable.

La co-administration d'INVEGA 12 mg une fois par jour avec le divalproex de sodium sous forme de comprimés à libération prolongée (500 mg à 2 000 mg une fois par jour) n'a pas affecté la pharmacocinétique du valproate à l'état d'équilibre. La co-administration d'INVEGA avec le divalproex de sodium sous forme de comprimés à libération prolongée a augmenté l'exposition à la palipéridone (voir ci-dessous).

#### Effet potentiels d'autres médicaments sur INVEGA

Les études *in vitro* indiquent que le CYP2D6 et le CYP3A4 peuvent interférer de façon minime avec le métabolisme de la palipéridone, mais qu'il n'existe pas de données *in vitro* ni *in vivo* indiquant que ces isoenzymes jouent un rôle significatif sur le métabolisme de la palipéridone. L'administration concomitante d'INVEGA avec la paroxétine, un puissant inhibiteur du CYP2D6, n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la palipéridone. Les études *in vitro* ont montré que la palipéridone est un substrat de la glycoprotéine-P (P-gp).

La co-administration d'INVEGA une fois par jour avec de la carbamazépine administrée deux fois par jour à la dose de 200 mg a entraîné une diminution d'environ 37% de la  $C_{max}$  et de l'ASC moyennes de la palipéridone à l'état d'équilibre. Cette diminution est due, pour une large part, à une augmentation de 35% de la clairance rénale de la palipéridone résultant probablement de l'induction de la P-gp rénale par la carbamazépine. Une diminution mineure de la quantité de produit inchangé excrétée dans l'urine suggère qu'il y a peu d'effet sur le métabolisme via le CYP ou sur la biodisponibilité de la palipéridone au cours d'une co-administration avec la carbamazépine. Des diminutions plus importantes des concentrations plasmatiques de palipéridone peuvent survenir avec des doses plus élevées de carbamazépine. Lors de l'initiation de la carbamazépine, la posologie d'INVEGA devra être réévaluée et si nécessaire augmentée. Inversement, lors de l'arrêt de la carbamazépine, la posologie d'INVEGA devra être réévaluée et si nécessaire diminuée. L'induction complète est atteinte en 2 à 3 semaines et après arrêt de l'inducteur l'effet disparaît dans un délai similaire. D'autres médicaments ou produits à base de plantes qui sont des inducteurs, par exemple la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent avoir des effets similaires sur la palipéridone.

Les médicaments modifiant le temps de transit gastro-intestinal peuvent modifier l'absorption de la palipéridone, par exemple, le métoprolol.

La co-administration d'une dose unique d'INVEGA 12 mg avec le divalproex de sodium sous forme de comprimés à libération prolongée (deux comprimés de 500 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation d'environ 50 % de la  $C_{max}$  et de l'ASC de la palipéridone. Une réduction de la posologie d'INVEGA doit être envisagée lorsque INVEGA est co-administré avec du valproate après évaluation clinique.

#### Utilisation concomitante d'INVEGA avec la rispéridone

L'utilisation concomitante d'INVEGA avec la rispéridone orale n'est pas recommandée car la palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone et l'association des deux peut entraîner une exposition cumulative à la palipéridone.

#### Population pédiatrique

Les études d'interactions ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de la palipéridone pendant la grossesse. La palipéridone n'a pas montré d'effets tératogènes au cours des études chez l'animal, mais d'autres types de toxicité sur la reproduction ont été observés (voir rubrique 5.3). Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont palipéridone) pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque de réactions indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, trouble de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement

surveillés. INVEGA ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf si manifestement nécessaire. Lorsque l'arrêt est nécessaire au cours de la grossesse, il ne doit pas être réalisé de façon soudaine.

#### Allaitement

La palipéridone est excrétée dans le lait maternel en quantités suffisantes pour que des effets sur le nourrisson allaité soient possibles lorsque des doses thérapeutiques sont administrées à la femme au cours de l'allaitement. INVEGA ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

#### Fertilité

Aucun effet pertinent n'a été observé dans les études non cliniques.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

La palipéridone peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines due à des effets potentiels sur le système nerveux et la vision (voir rubrique 4.8). En conséquence, les patients doivent être informés de ne pas conduire ou utiliser de machines jusqu'à ce que leur sensibilité individuelle à INVEGA soit connue.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Adultes

##### *Résumé du profil de sécurité d'emploi*

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques chez l'adulte ont été céphalée, insomnie, sédation/somnolence, parkinsonisme, akathisie, tachycardie, tremblement, dystonie, infection des voies respiratoires supérieures, anxiété, sensation vertigineuse, prise de poids, nausée, agitation, constipation, vomissement, fatigue, dépression, dyspepsie, diarrhée, sécheresse buccale, douleur dentaire, douleur musculo-squelettique, hypertension, asthénie, douleur dorsale, allongement de l'intervalle QT et toux.

Les EI qui sont apparus dose-dépendants incluaient céphalée, sédation/somnolence, parkinsonisme, akathisie, tachycardie, dystonie, sensation vertigineuse, tremblement, infection des voies respiratoires supérieures, dyspepsie, et douleur musculo-squelettique.

Dans les études chez des patients atteints de trouble schizo-affectif, une plus grande proportion de sujets dans le groupe recevant INVEGA dose totale et un traitement concomitant comme un antidépresseur ou un thymorégulateur a présenté des effets indésirables par rapport aux sujets traités en monothérapie par INVEGA.

#### Liste récapitulative des effets indésirables

Les effets suivants sont tous les EI rapportés au cours des essais cliniques et de l'expérience après commercialisation avec la palipéridone par catégorie de fréquence estimée à partir des essais cliniques INVEGA réalisés chez l'adulte. Les termes et fréquences suivants sont utilisés : *très fréquent* ( $\geq 1/10$ ), *fréquent* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *peu fréquent* ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), *rare* ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), *très rare* ( $< 1/10\ 000$ ) et *fréquence indéterminée* (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

| Classes de Systèmes Organes       | Effet indésirable |   |  |   |              |
|-----------------------------------|-------------------|---|--|---|--------------|
|                                   | Fréquence         |   |  |   |              |
|                                   | Très fréquent     | Fréquent  | Peu fréquent   | Rare  | Indéterminée |
| <b>Infections et infestations</b> |                   | bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, infection des voies urinaires, grippe | pneumonie, infection des voies respiratoires, cystite, infection auriculaire, amygdalite | infection oculaire, onychomycose, cellulite, acarodermatite |              |

| Classes de Systèmes Organes                                | Effet indésirable   |  |  |  |                  |
|--|---|--|--|--|------------------|
|  | Fréquence   |  |  |  |                  |
|  | Très fréquent   | Fréquent   | Peu fréquent   | Rare   | Indéterminée     |
| <b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> |   |  | diminution de la numération des globules blancs, thrombocytopenie anémie, diminution de l'hématocrite  | agranulocytose <sup>c</sup> , neutropénie, , augmentation de la numération des éosinophiles  |                  |
| <b>Affections du système immunitaire</b>                   |   |  |  | réaction anaphylactique, hypersensibilité  |                  |
| <b>Affections endocriniennes</b>                           |   |  | hyperprolactinémie <sup>a</sup>  | sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique <sup>c</sup> , présence de glucose dans les urines,  |                  |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>          |   | prise de poids, augmentation de l'appétit, perte de poids, diminution de l'appétit                 | diabète <sup>d</sup> , hyperglycémie, anorexie, augmentation du tour de taille, augmentation des triglycérides sanguins  | intoxication à l'eau, acidocétose diabétique <sup>c</sup> , hypoglycémie, polydipsie, augmentation du cholestérol sanguin  | hyperinsulinémie |
| <b>Affections psychiatriques</b>                           | insomnie <sup>c</sup>   | manie, agitation, dépression, anxiété  | trouble du sommeil, état de confusion, diminution de la libido, anorgasmie, nervosité, cauchemar   | émoussement affectif <sup>c</sup>  |                  |
| <b>Affections du système nerveux</b>                       | parkinsonisme <sup>b</sup> , akathisie <sup>b</sup> , sédation/somnolence, céphalée | dystonie <sup>b</sup> , sensation vertigineuse, dyskinésie <sup>b</sup> , tremblement <sup>b</sup> | dyskinésie tardive, convulsion <sup>e</sup> , syncope, hyperactivité, psychomotrice, vertige orthostatique, perturbation de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie | syndrome malin des neuroleptiques, ischémie cérébrale, non réponse aux stimuli <sup>c</sup> , perte de conscience, diminution du niveau de la conscience <sup>c</sup> , coma diabétique <sup>c</sup> , trouble de l'équilibre, coordination anormale, titubation céphalique <sup>c</sup> |                  |
| <b>Affections oculaires</b>                                |   | vision trouble   | photophobie, conjonctivite, sécheresse oculaire  | glaucome, trouble du mouvement oculaire <sup>c</sup> , révélsion oculaire <sup>c</sup> , augmentation du larmoiement, hyperémie oculaire   |                  |
| <b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>            |   |  | vertiges, acouphènes, douleur auriculaire  |  |                  |

| Classes de Systèmes Organes                                   | Effet indésirable |   |   |   |                       |
|---|-------------------|---|---|---|-----------------------|
|   | Fréquence         |   |   |   |                       |
|   | Très fréquent     | Fréquent  | Peu fréquent  | Rare  | Indéterminée          |
| <b>Affections cardiaques</b>                                  |                   | bloc auriculo ventriculaire, trouble de la conduction, allongement de l'intervalle QT, bradycardie, tachycardie                   | arythmie sinusale, électrocardiogramme anormal, palpitations  | fibrillation auriculaire, syndrome de la tachycardie orthostatique posturale <sup>c</sup>   |                       |
| <b>Affections vasculaires</b>                                 |                   | hypotension orthostatique, hypertension   | hypotension   | embolie pulmonaire, thrombose veineuse, ischémie, bouffées de chaleur   |                       |
| <b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> |                   | douleur pharyngolaryngée, toux, congestion nasale   | dyspnée, sifflements, épistaxis   | syndrome d'apnée du sommeil, hyperventilation, pneumonie d'aspiration, congestion des voies respiratoires, dysphonie                      | congestion pulmonaire |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                         |                   | douleur abdominale, gêne abdominale, vomissement, nausée, constipation, diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale, douleur dentaire | gonflement de la langue, gastro-entérite, dysphagie, flatulence   | pancréatite <sup>c</sup> , occlusion intestinale, iléus, incontinence fécale, fécalome <sup>c</sup> , chéilite                            |                       |
| <b>Affections hépatobiliaires</b>                             |                   | augmentation des transaminases  | augmentation des gamma-glutamyltransférases, augmentation des enzymes hépatiques  | jaunisse  |                       |
| <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>          |                   | prurit, rash  | urticaire, alopecie, eczéma, acné   | angioedème, toxidermie <sup>c</sup> , hyperkératose, sécheresse cutanée, érythème, dyschromie cutanée, dermatite séborrhéique, pellicules |                       |
| <b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>        |                   | douleur musculo-squelettique, douleur dorsale, arthralgie   | augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, spasmes musculaires, raideur articulaire, tuméfaction articulaire, faiblesse musculaire, douleur au niveau du cou | rhabdomyolyse <sup>c</sup> , posture anormale <sup>c</sup>  |                       |
| <b>Affections du rein et des voies urinaires</b>              |                   |   | incontinence urinaire, pollakiurie, rétention urinaire, dysurie   |   |                       |

| Classes de Systèmes Organes   | Effet indésirable |                            |   |   |              |
|---|-------------------|----------------------------|---|---|--------------|
|   | Fréquence         |                            |   |   |              |
|   | Très fréquent     | Fréquent                   | Peu fréquent  | Rare  | Indéterminée |
| <b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b>           |                   |                            |   | syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir rubrique 4.6) <sup>c</sup>   |              |
| <b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>            |                   | aménorrhée                 | dysfonctionnement érectile, trouble de l'éjaculation, trouble menstruel <sup>e</sup> , galactorrhée, dysfonction sexuelle, douleur mammaire, gêne mammaire        | priapisme <sup>c</sup> , menstruation retardée <sup>c</sup> , gynécomastie, engorgement mammaire, accroissement mammaire <sup>c</sup> , écoulement mammaire, écoulement vaginal |              |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>      |                   | pyrexie, asthénie, fatigue | œdème de la face, œdème <sup>e</sup> , frissons, augmentation de la température corporelle, démarche anormale, soif, douleur thoracique, gêne thoracique, malaise | hypothermie <sup>c</sup> , diminution de la température corporelle <sup>c</sup> , syndrome de sevrage médicamenteux <sup>c</sup> , induration <sup>e</sup> ,                    |              |
| <b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b> |                   |                            | chute   |   |              |

<sup>a</sup> Se référer à « Hyperprolactinémie » ci-dessous.

<sup>b</sup> Se référer à « Symptômes extrapyramidaux » ci-dessous

<sup>c</sup> Non observé lors des études cliniques INVEGA mais observé dans l'environnement post-commercialisation avec la palipéridone.

<sup>d</sup> Dans les essais pivots contrôlés versus placebo, un diabète a été rapporté chez 0,05 % des sujets traités par INVEGA comparé à un taux de 0 % dans le groupe placebo. L'incidence globale de tous les essais cliniques était de 0,14 % chez les sujets traités par INVEGA.

<sup>e</sup> **L'insomnie inclut** : insomnie initiale, insomnie du milieu de la nuit ; **la convulsion inclut** : crise de Grand mal ; **l'œdème inclut** : œdème généralisé, œdème périphérique, œdème qui prend le godet ; **les troubles menstruels incluent** : menstruation irrégulière, oligoménorrhée.

#### Effets indésirables observés avec les formulations à base de rispéridone

La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone, par conséquent, les profils des effets indésirables de ces composés (incluant les deux formulations orale et injectable) s'appliquent l'un à l'autre. En plus des effets indésirables ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été observés lors de l'utilisation de produits à base de rispéridone et peuvent être attendus avec INVEGA.

**Affections du système nerveux**: trouble cérébrovasculaire

**Affections oculaires**: syndrome de l'iris hypotonique (peropératoire)

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

#### Description de certains effets indésirables

##### *Symptômes extrapyramidaux (SEP)*

Dans les essais cliniques dans la schizophrénie, il n'a pas été observé de différence entre le placebo et les doses de 3 et 6 mg d'INVEGA. Un effet dose-dépendant a été observé pour les SEP aux 2 doses les plus élevées d'INVEGA (9 et 12 mg). Dans les études dans les troubles schizo-affectifs, l'incidence

des SEP a été observée à un taux plus élevé dans tous les groupes de doses par rapport au placebo, sans corrélation claire avec la dose.

Les symptômes extrapyramidaux incluaient une analyse poolée des termes suivants : parkinsonisme (incluant hypersécrétion salivaire, raideur musculosquelettique, parkinsonisme, salivation, phénomène de la roue dentée, bradykinésie, hypokinésie, faciès figé, tension musculaire, akinésie, rigidité de la nuque, rigidité musculaire, démarche parkinsonienne et réflexe palpébral anormal, tremblement parkinsonien de repos), akathisie (incluant akathisie, impatience, hyperkinésie et syndrome des jambes sans repos), dyskinésie (dyskinésie, contractions musculaires, choréoathétose, athétose et myoclonie), dystonie (incluant dystonie, hypertonie, torticolis, contractions musculaires involontaires, contracture musculaire, blépharospasme, oculogyration, paralysie de la langue, spasme facial, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, spasme oropharyngé, pleurothotonus, spasme de la langue et trismus) et tremblement. Il est à noter qu'un spectre plus large de symptômes sont inclus, qui n'ont pas nécessairement une origine extrapyramidale.

#### *Prise de poids*

Dans les essais cliniques dans la schizophrénie, les pourcentages de patients atteignant le critère de prise de poids  $\geq 7\%$  ont été comparés, montrant une incidence comparable de prise de poids pour INVEGA aux doses de 3 mg et 6 mg par rapport au placebo, et une incidence plus élevée de prise de poids pour INVEGA à 9 mg et 12 mg par rapport au placebo.

Dans les essais cliniques dans les troubles schizo-affectifs, un pourcentage plus élevé de patients traités par INVEGA (5%) a présenté une prise de poids  $\geq 7\%$  par rapport au groupe placebo (1%). Dans l'étude portant sur deux groupes de doses (voir rubrique 5.1), la prise de poids  $\geq 7\%$  était de 3% dans le groupe à la dose la plus faible (3–6 mg), de 7% dans le groupe à la dose la plus élevée (9–12 mg) et de 1% dans le groupe placebo.

#### *Hyperprolactinémie*

Dans les essais cliniques dans la schizophrénie, des augmentations de la prolactine sérique ont été observées avec INVEGA chez 67% des sujets. Des effets indésirables pouvant suggérer une augmentation du taux de prolactine (par exemple, aménorrhée, galactorrhée, troubles menstruels, gynécomastie) ont été rapportés au total chez 2% des sujets. Les augmentations maximales moyennes des concentrations sériques de prolactine ont généralement été observées au Jour 15 du traitement, mais restaient au dessus des valeurs initiales à la fin de l'étude.

#### Effets de classe

Un allongement du QT, des arythmies ventriculaires (fibrillations ventriculaires, tachycardies ventriculaires), une mort subite inexplicée, un arrêt cardiaque et des torsades de pointes peuvent survenir avec les antipsychotiques. Des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires ainsi que de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les antipsychotiques - Fréquence inconnue.

La palipéridone est un métabolite actif de la rispéridone. Le profil de tolérance de la rispéridone peut être pertinent.

#### Sujet âgé

Dans une étude réalisée chez des sujets âgés schizophrènes, le profil de sécurité était similaire à celui observé chez des sujets non âgés. INVEGA n'a pas été étudié chez les sujets âgés déments. Dans des essais cliniques avec certains autres antipsychotiques atypiques, une augmentation des risques de décès et d'accidents cérébrovasculaires a été rapportée (voir rubrique 4.4).

#### Population pédiatrique

##### *Résumé du profil de sécurité d'emploi*

Dans une étude clinique à court terme et deux études à plus long terme avec la palipéridone orale en comprimé à libération prolongée conduite chez des adolescents de 12 ans et plus souffrant de schizophrénie, le profil de sécurité général était similaire à celui observé chez l'adulte. Dans la population poolée des adolescents souffrant de schizophrénie (12 ans et plus, N=545) exposés à

INVEGA, la fréquence et le type d'effets indésirables étaient similaires à ceux observés chez l'adulte, à l'exception des EI suivants, qui ont été rapportés plus fréquemment chez les adolescents que chez les adultes recevant INVEGA (et plus fréquemment qu'avec le placebo) : sédation/somnolence, parkinsonisme, prise de poids, infection des voies respiratoires supérieures, akathisie et tremblements ont été rapportés très fréquemment ( $\geq 1/10$ ) chez les adolescents ; douleurs abdominales, galactorrhée, gynécomastie, acné, dysarthrie, gastroentérite, épistaxis, infection auriculaire, augmentation des triglycérides sanguins, et vertiges ont été rapportés fréquemment ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) chez les adolescents.

#### *Symptômes extrapyramidaux (SEP)*

Dans l'étude à court terme contrôlée versus placebo réalisée à dose fixe chez l'adolescent, l'incidence des SEP était supérieure quelle que soit la dose d'INVEGA par rapport à celle obtenue sous placebo, avec une fréquence accrue aux plus fortes doses d'INVEGA. Dans toutes les études réalisées chez l'adolescent, les SEP étaient plus fréquents chez les adolescents que chez les adultes quelle que soit la dose d'INVEGA.

#### *Prise de poids*

Dans l'étude à court terme contrôlée versus placebo réalisée à dose fixe chez l'adolescent, le pourcentage de sujets ayant présenté une prise de poids  $\geq 7\%$  était plus important chez les sujets traités par INVEGA (6-19% selon la dose) par rapport aux sujets ayant reçu le placebo (2%). Il n'y a pas de relation dose-effet claire. Dans l'étude à long terme réalisée sur 2 ans, les sujets ayant été exposés à INVEGA durant l'étude en double aveugle et en ouvert, une prise de poids modérée (4,9 kg) a été rapportée.

Chez les adolescents, la prise de poids doit être évaluée par rapport à la croissance pondérale normale attendue.

#### *Prolactine*

Dans l'étude réalisée sur une durée allant jusqu'à 2 ans avec INVEGA en ouvert chez des adolescents souffrant de schizophrénie, l'incidence d'une élévation du niveau sérique de prolactine était de 48 % chez les femmes et de 60 % chez les hommes. Les effets indésirables suggérant une augmentation du taux de prolactine (par exemple, aménorrhée, galactorrhée, troubles menstruels, gynécomastie) ont été rapportés chez 9,3 % de l'ensemble des sujets.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

En général, les signes et symptômes attendus sont ceux résultant d'une exacerbation des effets pharmacologiques connus de la palipéridone, à savoir somnolence et sédation, tachycardie et hypotension, allongement de l'intervalle QT et effets extrapyramidaux. Des torsades de pointes et des fibrillations ventriculaires ont été rapportées en relation avec un surdosage. En cas de surdosage aigu, l'implication possible de plusieurs médicaments doit être prise en compte.

La forme à libération prolongée doit être prise en compte dans l'évaluation des besoins en traitement et du rétablissement. Il n'existe pas d'antidote spécifique à la palipéridone. Des mesures générales de maintien des fonctions vitales doivent être mises en place. Établir et maintenir l'accès aux voies aériennes supérieures et assurer une oxygénation et une ventilation adéquates. Le suivi cardiovasculaire doit débuter immédiatement et doit inclure un suivi électrocardiographique en continu pour détecter d'éventuelles arythmies. Une hypotension et un collapsus circulatoire doivent être traités par des mesures appropriées telles que perfusion intraveineuse de fluides et/ou d'agents sympathomimétiques. Un lavage gastrique (après intubation si le patient est inconscient) et une administration de charbon actif en même temps qu'un laxatif doivent être envisagés. En cas de

symptômes extrapyramidaux sévères, des agents anticholinergiques doivent être administrés. Une supervision et un suivi rapprochés doivent être poursuivis jusqu'au rétablissement du patient.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psycholeptiques, autres antipsychotiques code ATC: N05AX13.

INVEGA contient un mélange racémique de palipéridone (+) et (-).

#### Mécanisme d'action

La palipéridone est un agent sélectif bloquant les effets des monoamines, dont les propriétés pharmacologiques sont différentes de celles des neuroleptiques conventionnels. La palipéridone se lie fortement aux récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> et dopaminergiques D<sub>2</sub>. La palipéridone bloque également les récepteurs alpha<sub>1</sub>-adrénergiques et bloque, à un moindre degré, les récepteurs histaminergiques H<sub>1</sub> et alpha<sub>2</sub>-adrénergiques. L'activité pharmacologique des énantiomères (+) et (-) de la palipéridone est qualitativement et quantitativement comparable.

La palipéridone ne se lie pas aux récepteurs cholinergiques. Même si la palipéridone est un puissant antagoniste D<sub>2</sub>, qui est considéré comme responsable de l'effet bénéfique sur les symptômes positifs de la schizophrénie, elle entraîne moins de catalepsie et diminue à un moindre degré les fonctions motrices que les neuroleptiques conventionnels. L'antagonisme sérotoninergique central dominant peut diminuer la capacité de la palipéridone à induire des effets indésirables extrapyramidaux.

#### Efficacité clinique

##### *Schizophrénie*

L'efficacité d'INVEGA dans le traitement de la schizophrénie a été établie au cours de 3 études multicentriques, contrôlées versus placebo, en double aveugle, de 6 semaines, chez des sujets répondant aux critères du DSM-IV de la schizophrénie. Les doses d'INVEGA, variables selon les 3 études, allaient de 3 à 15 mg une fois par jour. Le critère primaire d'efficacité a été défini comme la diminution des scores totaux à l'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) comme indiqué dans le tableau ci-dessous. L'échelle PANSS est un inventaire validé de plusieurs items portant sur cinq facteurs afin d'évaluer : les symptômes positifs, les symptômes négatifs, les pensées désorganisées, l'excitation/l'hostilité incontrôlée et l'anxiété/la dépression. Toutes les doses d'INVEGA testées se sont différenciées du placebo au jour 4 (p<0,05). Les critères secondaires prédéfinis incluaient l'échelle PSP (Personal and Social Performance) et l'échelle CGI-S (Clinical Global Impression-Severity). Dans chacune des 3 études, INVEGA était supérieur au placebo sur la PSP et la CGI-S. L'efficacité a également été évaluée en calculant la réponse au traitement (définie comme une diminution du score total à l'échelle PANSS ≥ 30%) en tant que critère d'évaluation secondaire.

| Études sur la schizophrénie : Score total à l'échelle Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) pour la schizophrénie – Variations entre l'état initial et la dernière évaluation - Données en LOCF dans les études R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, et R076477-SCH-305 : Analyse en intention de traiter |              |                |                |                |                 |
|---|--------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
|   | Placebo      | INVEGA<br>3 mg | INVEGA<br>6 mg | INVEGA<br>9 mg | INVEGA<br>12 mg |
| <b>R076477-SCH-303</b>  | (N=126)      |                | (N=123)        | (N=122)        | (N=129)         |
| Moyenne à la ligne de base (ET)   | 94,1 (10,74) |                | 94,3 (10,48)   | 93,2 (11,90)   | 94,6 (10,98)    |
| Variation moyenne (ET)  | -4,1 (23,16) |                | -17,9 (22,23)  | -17,2 (20,23)  | -23,3 (20,12)   |
| Valeur de p (vs. placebo)   |              |                | <0,001         | <0,001         | <0,001          |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)   |              |                | -13,7 (2,63)   | -13,5 (2,63)   | -18,9 (2,60)    |

|   |              |               |               |               |               |
|---|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>R076477-SCH-304</b>                      | (N=105)      |               | (N=111)       |               | (N=111)       |
| Moyenne à la ligne de base (ET)             | 93,6 (11,71) |               | 92,3 (11,96)  |               | 94,1 (11,42)  |
| Variation moyenne (ET)                      | -8,0 (21,48) |               | -15,7 (18,89) |               | -17,5 (19,83) |
| Valeur de p (vs. placebo)                   |              |               | 0,006         |               | <0,001        |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES) |              |               | -7,0 (2,36)   |               | -8,5 (2,35)   |
| <b>R076477-SCH-305</b>                      | (N=120)      | (N=123)       |               | (N=123)       |               |
| Moyenne à la ligne de base (ET)             | 93,9 (12,66) | 91,6 (12,19)  |               | 93,9 (13,20)  |               |
| Variation moyenne (ET)                      | -2,8 (20,89) | -15,0 (19,61) |               | -16,3 (21,81) |               |
| Valeur de p (vs. placebo)                   |              | <0,001        |               | <0,001        |               |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES) |              | -11,6 (2,35)  |               | -12,9 (2,34)  |               |

Note : Les variations négatives des scores correspondent à une amélioration. Dans les 3 études, un contrôle actif (olanzapine à la dose de 10 mg) était inclus. LOCF – last observation carried forward (Dernière observation rapportée). La version 1–7 de la PANSS a été utilisée. Une dose de 15 mg était également incluse dans l'étude R076477-SCH-305, mais les résultats ne sont pas présentés car cette dose est supérieure à la dose journalière maximale recommandée de 12 mg.

| Études sur la schizophrénie : Proportion de patients répondeurs lors de la dernière évaluation. |           |                |                |                |                 |
|---|-----------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| Études R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, et R076477-SCH-305 : Analyse en intention de traiter   |           |                |                |                |                 |
|   | Placebo   | INVEGA<br>3 mg | INVEGA<br>6 mg | INVEGA<br>9 mg | INVEGA<br>12 mg |
| <b>R076477-SCH-303</b>  |           |                |                |                |                 |
| N   | 126       |                | 123            | 122            | 129             |
| Répondeur, n (%)  | 38 (30,2) |                | 69 (56,1)      | 62 (50,8)      | 79 (61,2)       |
| Non-répondeur, n (%)  | 88 (69,8) |                | 54 (43,9)      | 60 (49,2)      | 50 (38,8)       |
| Valeur de p (vs placebo)  | --        |                | <0,001         | 0,001          | <0,001          |
| <b>R076477-SCH-304</b>  |           |                |                |                |                 |
| N   | 105       |                | 110            |                | 111             |
| Répondeur, n (%)  | 36 (34,3) |                | 55 (50,0)      |                | 57 (51,4)       |
| Non-répondeur, n (%)  | 69 (65,7) |                | 55 (50,0)      |                | 54 (48,6)       |
| Valeur de p (vs placebo)  | --        |                | 0,025          |                | 0,012           |
| <b>R076477-SCH-305</b>  |           |                |                |                |                 |
| N   | 120       | 123            |                | 123            |                 |
| Répondeur, n (%)  | 22 (18,3) | 49 (39,8)      |                | 56 (45,5)      |                 |
| Non-répondeur, n (%)  | 98 (81,7) | 74 (60,2)      |                | 67 (54,5)      |                 |
| Valeur de p (vs placebo)  | --        | 0,001          |                | <0,001         |                 |

Dans un essai long terme conçu pour évaluer le maintien de l'effet, INVEGA était significativement plus efficace que le placebo sur le maintien du contrôle des symptômes et pour retarder la survenue des rechutes de la schizophrénie. Après avoir été traités pour un épisode aigu pendant 6 semaines et avoir été stabilisés pendant 8 semaines supplémentaires par INVEGA (à des doses allant de 3 à 15 mg une fois par jour), les patients étaient ensuite randomisés en double aveugle afin soit de continuer avec INVEGA ou soit avec le placebo jusqu'à survenue d'une rechute des symptômes de la schizophrénie. L'essai a été arrêté prématurément pour des raisons d'efficacité en montrant un délai avant rechute significativement plus long avec INVEGA comparé au placebo (p=0,0053).

#### *Troubles schizo-affectifs*

L'efficacité d'INVEGA dans le traitement aigu des symptômes psychotiques ou maniaques des troubles schizo-affectifs a été établie dans deux essais de six semaines contrôlés versus placebo chez des patients adultes non âgés. Les patients recrutés 1) répondaient aux critères DSM-IV des troubles schizo-affectifs, confirmés par l'entrevue clinique structurée pour les troubles DSM-IV, 2) présentaient un score total d'au moins 60 sur l'échelle Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), et 3) présentaient d'importants symptômes thymiques, confirmés par un score d'au moins 16 sur l'échelle Young Mania Rating Scale (YMRS) et/ou sur l'échelle Hamilton Depression Rating Scale 21 (HAM-D 21). La population étudiée incluait des patients présentant un trouble schizo-affectif de type bipolaire et dépressif. Dans l'un de ces essais, l'efficacité a été évaluée chez 211 patients ayant reçu des doses flexibles d'INVEGA (3-12 mg une fois par jour). Dans l'autre étude, l'efficacité a été

évaluée chez 203 patients ayant reçu l'une des deux posologies d'INVEGA : 6 mg avec la possibilité de réduire à 3 mg (n = 105) ou 12 mg avec la possibilité de réduire à 9 mg (n = 98) une fois par jour. Ces deux études incluait des patients ayant reçu INVEGA soit en monothérapie soit en association à des thymorégulateurs et/ou des antidépresseurs. La prise s'effectuait le matin en dehors ou au cours des repas. L'efficacité a été évaluée en utilisant l'échelle PANSS.

Le groupe INVEGA de l'étude à dose flexible (entre 3 et 12 mg/jour, soit une dose modale moyenne de 8,6 mg/jour) et le groupe à la dose la plus élevée d'INVEGA dans l'étude à 2 posologies (12 mg/jour avec la possibilité de réduire à 9 mg/jour) ont tous deux été supérieurs au placebo sur l'échelle PANSS à 6 semaines. Dans le groupe à la dose la plus faible dans l'étude à 2 posologies (6 mg/jour avec la possibilité de réduire à 3 mg/jour), INVEGA n'a pas été significativement différent du placebo selon l'échelle PANSS. Seul un petit nombre de sujets a reçu une dose de 3 mg dans les deux études et l'efficacité de cette posologie n'a pas pu être établie. Une amélioration statistiquement significative des symptômes maniaques, mesurée à l'aide des échelles HAM-D 21 et YMRS (secondes échelles d'efficacité), a été observée chez les patients de l'étude à dose flexible et chez ceux ayant reçu INVEGA à la dose la plus élevée dans la seconde étude. L'efficacité sur les symptômes dépressifs dans les troubles schizo-affectifs et le maintien de l'efficacité n'ont pas été étudiés.

D'après les résultats des deux études (données poolées des études), INVEGA a amélioré les symptômes psychotiques et maniaques des troubles schizo-affectifs à la fin de l'étude par rapport au placebo, lorsqu'administré en monothérapie ou en association avec des thymorégulateurs et/ou des antidépresseurs. Cependant, dans l'ensemble, l'ampleur de l'effet observé en ce qui concerne la PANSS et YMRS en monothérapie, était supérieure à celle observée en association avec des thymorégulateurs et/ou des antidépresseurs. Par ailleurs, dans la population poolée, l'efficacité d'INVEGA n'a pas pu être constatée chez les patients recevant de manière concomitante des thymorégulateurs et des antidépresseurs pour leurs symptômes psychotiques. Toutefois la taille de cette population était faible (30 réponders pour le groupe recevant la palipéridone et 20 réponders pour le groupe recevant le placebo). En outre, dans la population en intention de traiter de l'étude SCA-3001, l'efficacité sur les symptômes psychotiques mesurée par l'échelle PANSS était clairement moins prononcée et n'a pas atteint la significativité statistique pour les patients recevant de manière concomitante des thymorégulateurs et/ou des antidépresseurs. L'efficacité d'INVEGA sur les symptômes dépressifs n'a pas été démontrée.

L'examen des sous-groupes de population n'a pas révélé de preuve de réponse différentielle selon le sexe, l'âge ou la région géographique. Les données étaient insuffisantes pour étudier les effets différentiels selon l'origine ethnique. L'efficacité a également été évaluée en calculant la réponse au traitement (définie comme une diminution du score total à l'échelle PANSS  $\geq$  30% et un score CGI-C  $\leq$  2) en tant que critère d'évaluation secondaire.

| Études des troubles schizo-affectifs : Paramètre d'efficacité primaire, Variation du score total sur l'échelle PANSS par rapport à l'état initial dans les études R076477-SCA-3001 et R076477-SCA-3002 : Analyse en intention de traiter |              |                                   |                                    |                                      |
|--|--------------|-----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
|  | Placebo      | INVEGA<br>Faible dose<br>(3-6 mg) | INVEGA<br>Dose élevée<br>(9-12 mg) | INVEGA<br>Dose flexible<br>(3-12 mg) |
| <b>R076477-SCA-3001</b>  | (N=107)      | (N=105)                           | (N=98)                             |                                      |
| Moyenne à la ligne de base (ET)  | 91,6 (12,5)  | 95,9 (13,0)                       | 92,7 (12,6)                        |                                      |
| Variation moyenne (ET)   | -21,7 (21,4) | -27,4 (22,1)                      | -30,6 (19,1)                       |                                      |
| Valeur de p (vs. placebo)  |              | 0,187                             | 0,003                              |                                      |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)  |              | -3,6 (2,7)                        | -8,3 (2,8)                         |                                      |

|   |              |  |  |               |
|---|--------------|--|--|---------------|
| <b>R076477-SCA-3002</b>                     | (N=93)       |  |  | (N=211)       |
| Moyenne à la ligne de base (ET)             | 91,7 (12,1)  |  |  | 92,3 (13,5)   |
| Variation moyenne (ET)                      | -10,8 (18,7) |  |  | -20,0 (20,23) |
| Valeur de p (vs. placebo)                   |              |  |  | <0,001        |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES) |              |  |  | -13,5 (2,63)  |

Note : Les variations négatives des scores correspondent à une amélioration. LOCF = last observation carried forward (Dernière observation rapportée).

| Études des troubles schizo-affectifs : Paramètre d'efficacité secondaire, Proportion de patients répondeurs lors de la dernière observation rapportée (LOCF): Études R076477-SCA-3001 et R076477-SCA-3002 : Analyse en intention de traiter |           |                                   |                                    |                                      |
|---|-----------|-----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
|   | Placebo   | INVEGA<br>Faible dose<br>(3-6 mg) | INVEGA<br>Dose élevée<br>(9-12 mg) | INVEGA<br>Dose flexible<br>(3-12 mg) |
| <b>R076477-SCA-3001</b>   |           |                                   |                                    |                                      |
| N   | 107       | 104                               | 98                                 |                                      |
| Répondeur, n (%)  | 43 (40,2) | 59 (56,7)                         | 61 (62,2)                          |                                      |
| Non-répondeur, n (%)  | 64 (59,8) | 45 (43,3)                         | 37 (37,8)                          |                                      |
| Valeur de p (vs. placebo)   | --        | 0,008                             | 0,001                              |                                      |
| <b>R076477-SCA-3002</b>   |           |                                   |                                    |                                      |
| N   | 93        |                                   |                                    | 210                                  |
| Répondeur, n (%)  | 26 (28,0) |                                   |                                    | 85 (40,5)                            |
| Non-répondeur, n (%)  | 67 (72,0) |                                   |                                    | 125 (59,5)                           |
| Valeur de p (vs. placebo)   | --        |                                   |                                    | 0,046                                |
| Réponse définie comme une diminution du score total initial à l'échelle PANSS $\geq$ 30% et un score CGI-C $\leq$ 2   |           |                                   |                                    |                                      |

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec INVEGA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des troubles schizo-affectifs. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

### **L'efficacité d'INVEGA dans le traitement de la schizophrénie chez les adolescents entre 12 et 14 ans n'a pas été établie.**

L'efficacité d'INVEGA chez les patients adolescents souffrant de schizophrénie (INVEGA N = 149, placebo N = 51) a été étudiée dans une étude de 6 semaines, randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo, à des doses fixes adaptées en fonction du poids, avec un intervalle de dose allant de 1,5 mg/jour à 12 mg/jour. Les sujets étaient âgés de 12 à 17 ans et répondaient aux critères du DSM-IV de la schizophrénie. L'efficacité a été évaluée en utilisant l'échelle PANSS. L'étude a démontré l'efficacité d'INVEGA dans le groupe de dose intermédiaire chez les adolescents souffrant de schizophrénie. Secondairement, l'analyse des doses a démontré l'efficacité des doses de 3 mg, 6 mg et 12 mg en une prise quotidienne.

| Etude chez l'adolescent schizophrène: R076477-PSZ-3001: 6 semaines, dose fixe, contrôlée par placebo<br>Analyse en Intention de Traiter. Critère de jugement : Proportion de patients répondeurs lors de la dernière observation rapportée (LOCF) par rapport à l'état initial. |                 |   |   |   |
|---|-----------------|---|---|---|
|   | Placebo<br>N=51 | INVEGA<br>Faible dose<br>1,5 mg<br>N=54 | INVEGA<br>Dose<br>intermédiaire<br>3 ou 6 mg*<br>N=48 | INVEGA<br>Dose élevée<br>6 or 12 mg**<br>N=47 |
| <b>Variation du score PANSS</b>   |                 |   |   |   |
| Moyenne à la ligne de base (ET)   | 90.6 (12.13)    | 91.6 (12.54)                            | 90.6 (14.01)  | 91.5 (13.86)                                  |
| Variation moyenne (ET)  | -7.9 (20.15)    | -9.8 (16.31)                            | -17.3 (14.33)   | -13.8 (15.74)                                 |
| Valeur de p (vs. placebo)   |                 | 0.508                                   | 0.006   | 0.086   |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)   |                 | -2.1 (3.17)                             | -10.1 (3.27)  | -6.6 (3.29)                                   |
| <b>Etude des répondeurs</b>   |                 |   |   |   |
| Répondeur, n (%)  | 17 (33.3)       | 21 (38.9)                               | 31 (64.6)   | 24 (51.1)                                     |
| Non-répondeur, n (%)  | 34 (66.7)       | 33 (61.1)                               | 17 (35.4)   | 23 (48.9)                                     |
| P value (vs. Placebo)   |                 | 0.479                                   | 0.001   | 0.043   |
| Réponse définie comme une diminution du score total initial à l'échelle PANSS $\geq$ 20%<br>Note: Les variations négatives des scores correspondent à une amélioration. LOCF = last observation carried forward (Dernière observation rapportée).                               |                 |   |   |   |

\*Groupe à dose intermédiaire: 3 mg pour les sujets < 51 kg, 6 mg pour les sujets  $\geq$  51 kg

\*\*Groupe à dose élevée: 6 mg pour les sujets < 51 kg, 12 mg pour les sujets  $\geq$  51 kg

L'efficacité d'INVEGA à dose flexible entre 3 mg/jour et 9 mg/jour chez les patients adolescents (12 ans et plus) souffrant de schizophrénie (INVEGA N = 112, aripiprazole N = 114) a également été évaluée dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, et qui incluait une phase aiguë de 8 semaines en double aveugle et une phase de maintenance de 18 semaines en double aveugle. La variation du score PANSS total, entre l'état initial et les semaines 8 et 26 était numériquement comparable entre les groupes de traitement par INVEGA et aripiprazole. De plus, la différence entre le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration du score totale PANSS  $\geq$  20% à la semaine 26 était numériquement comparable entre les 2 groupes de traitement.

| Etude chez l'adolescent schizophrène: R076477-PSZ-3003: 26 semaines, dose flexible, contrôlée par rapport à un comparateur actif. Analyse en Intention de Traiter. Critère de jugement : Proportion de patients répondeurs lors de la dernière observation rapportée (LOCF) par rapport à l'état initial. |                           |                                  |
|---|---------------------------|----------------------------------|
|   | INVEGA<br>3-9 mg<br>N=112 | Aripiprazole<br>5-15 mg<br>N=114 |
| <b>Variation du score PANSS à 8 semaines en phase aiguë</b>   |                           |                                  |
| Moyenne à la ligne de base (ET)   | 89.6 (12.22)              | 92.0 (12.09)                     |
| Variation moyenne (ET)  | -19.3 (13.80)             | -19.8 (14.56)                    |
| Valeur de p (vs. aripiprazole)  | 0.935                     |                                  |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)   | 0.1 (1.83)                |                                  |
| <b>Variation du score PANSS à 26 semaines</b>   |                           |                                  |
| Moyenne à la ligne de base (ET)   | 89.6 (12.22)              | 92.0 (12.09)                     |
| Variation moyenne (ET)  | -25.6 (16.88)             | -26.8 (18.82)                    |
| Valeur de p (vs. aripiprazole)  | 0.877                     |                                  |
| Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)   | -0.3 (2.20)               |                                  |
| <b>Etude des répondeurs à 26 semaines</b>   |                           |                                  |
| Répondeur, n (%)  | 86 (76.8)                 | 93 (81.6)                        |
| Non-répondeur, n (%)  | 26 (23.2)                 | 21 (18.4)                        |
| P value (vs aripiprazole)   | 0.444                     |                                  |
| Réponse définie comme une diminution du score total initial à l'échelle PANSS $\geq$ 20%<br>Note: Les variations négatives des scores correspondent à une amélioration. LOCF = last observation carried forward (Dernière observation rapportée).   |                           |                                  |

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la palipéridone après administration d'INVEGA est proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses cliniquement recommandées.

### Absorption

Après administration d'une dose unique, INVEGA montre un taux de libération graduellement croissant, permettant d'atteindre progressivement les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) dans un délai d'environ 24 heures. Avec une administration d'INVEGA une fois par jour, les concentrations de palipéridone à l'état d'équilibre sont atteintes 4–5 jours après administration chez la plupart des sujets.

La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone. Les caractéristiques de libération d'INVEGA entraînent des fluctuations minimales entre pic et vallée comparées à celles observées avec la rispéridone à libération immédiate (index de fluctuation de 38% versus 125%).

La biodisponibilité orale absolue de la palipéridone après administration d'INVEGA est de 28% (IC 90% de 23%–33%).

L'administration des comprimés à libération prolongée de palipéridone avec un repas standard riche en graisses et en calories augmente la  $C_{max}$  et l'ASC de la palipéridone de 50–60% comparé à l'administration à l'état de jeûne.

### Distribution

La palipéridone est rapidement distribuée. Le volume apparent de distribution est de 487 L. La liaison aux protéines plasmatiques de la palipéridone est de 74%. Elle se lie principalement à l'alpha1-glycoprotéine acide et à l'albumine.

### Biotransformation et élimination

Une semaine après administration d'une dose unique de 1 mg de  $^{14}C$ -palipéridone à libération immédiate, 59% de la dose était excrétée inchangée dans les urines, indiquant que la palipéridone n'est pas extensivement métabolisée au niveau hépatique. Environ 80% de la radioactivité administrée est retrouvée dans les urines et 11% dans les fèces. Quatre voies métaboliques ont été identifiées *in vivo*, aucune d'entre elles ne concernent plus de 6,5% de la dose : déalkylation, hydroxylation, déshydrogénation, et coupure du noyau benzisoxazole. Bien que les études *in vitro* suggèrent un rôle du CYP2D6 et du CYP3A4 dans le métabolisme de la palipéridone, il n'existe pas de preuve *in vivo* que ces isoenzymes jouent un rôle significatif dans le métabolisme de la palipéridone. Les analyses de pharmacocinétique de population ont indiqué une absence de différence notable sur la clairance apparente de la palipéridone après administration d'INVEGA entre les métaboliseurs rapides et métaboliseurs lents des substrats du CYP2D6. Les études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains montrent que la palipéridone n'inhibe pas de façon substantielle le métabolisme des médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450, incluant CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, et CYP3A5. La demi-vie terminale d'élimination de la palipéridone est d'environ 23 heures.

Des données *in vitro* ont montré que la palipéridone était un substrat de la P-gp et un inhibiteur faible de la P-gp à concentrations élevées. Aucune donnée *in vivo* n'est disponible et la signification clinique n'est pas connue.

### Insuffisance hépatique

La palipéridone n'est pas extensivement métabolisée au niveau hépatique. Dans une étude chez des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B), les concentrations plasmatiques de palipéridone libre étaient comparables à celles de sujets sains. Aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C).

### Insuffisance rénale

L'élimination de la palipéridone décroît avec la diminution de la fonction rénale. La clairance totale de la palipéridone était réduite chez des sujets avec une fonction rénale altérée de 32% dans l'insuffisance rénale légère (Clairance de la créatinine [ClCr] = 50 à < 80 ml/min), de 64% dans l'insuffisance rénale modérée (ClCr = 30 à < 50 ml/min), et de 71% dans l'insuffisance rénale sévère (ClCr ≤ 30 ml/min). La demi-vie terminale d'élimination de la palipéridone était de 24, 40, et 51 heures chez les sujets ayant une insuffisance rénale légère, modérée, et sévère, respectivement, comparée à 23 heures chez les sujets avec une fonction rénale normale (ClCr ≥ 80 ml/min).

### Sujet âgé

Les données d'une étude de pharmacocinétique chez des sujets âgés (≥ 65 ans, n = 26) indiquent que la clairance apparente à l'état d'équilibre de la palipéridone après administration d'INVEGA était inférieure de 20% comparée à celle de sujets adultes (18–45 ans, n = 28). Toutefois, il n'a pas été observé d'effet notable de l'âge dans l'analyse de pharmacocinétique de population chez des sujets schizophrènes après correction des diminutions de la ClCr liées à l'âge.

### Adolescents

L'exposition systémique à la palipéridone chez les patients adolescents (15 ans et plus) était similaire à celle obtenue chez les adultes. Chez les adolescents de poids < 51 kg, une exposition plus importante de 23 % a été observée par rapport aux adolescents de poids ≥ 51 kg. L'âge à lui seul n'influence pas l'exposition à la palipéridone.

### Origine ethnique

L'analyse de la pharmacocinétique de population n'a pas mis en évidence de différences liées à l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de la palipéridone après administration d'INVEGA.

### Sexe

La clairance apparente de la palipéridone après administration d'INVEGA est approximativement 19% plus basse chez la femme que chez l'homme. Cette différence est en grande partie expliquée par les différences de masse corporelle maigre et de clairance de la créatinine entre les hommes et les femmes.

### Tabagisme

Sur la base d'études *in vitro* utilisant des enzymes hépatiques humains, la palipéridone n'est pas un substrat pour le CYP1A2 ; fumer ne devrait donc pas avoir d'effet sur la pharmacocinétique de la palipéridone. Une analyse de pharmacocinétique de population a montré une exposition à la palipéridone légèrement plus faible chez les fumeurs comparé aux non-fumeurs. Il est peu probable que la différence soit cliniquement pertinente.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données issues des études toxicologiques réalisées avec la palipéridone chez le rat et le chien en administration répétée ont révélé des effets principalement pharmacologiques, tels que sédation, et effets médiés par la prolactine sur les glandes mammaires et l'appareil génital. La palipéridone n'est pas tératogène chez le rat et le lapin. Au cours des études de reproduction chez le rat avec la rispéridone, qui est convertie de façon extensive en palipéridone chez le rat et l'Homme, une réduction du poids de naissance et de la survie des petits a été observée. D'autres antagonistes dopaminergiques, lorsqu'ils ont été administrés à des animaux gravides, ont entraîné des effets délétères sur les capacités d'apprentissage et le développement moteur des jeunes. La palipéridone n'a pas été génotoxique dans une batterie de tests. Dans les études de carcinogenèse orale réalisées avec la rispéridone chez le rat et chez la souris, il a été observé une augmentation de l'incidence des adénomes hypophysaires (souris) et des adénomes du pancréas endocrine (rat), et de la glande mammaire (chez les deux espèces). Ces tumeurs peuvent être liées à un antagonisme D2 prolongé et à une hyperprolactinémie. La signification de ces données tumorales chez les rongeurs en termes de risque pour l'espèce humaine est inconnue.

Dans une étude de toxicité réalisée sur 7 semaines chez des rats jeunes, chez qui des doses de palipéridone allant jusqu'à 2,5 mg/kg/jour correspondant à une exposition approximativement égale à

l'exposition clinique selon l'ASC ont été administrées par voie orale, aucun effet sur la croissance, la maturation sexuelle ni la performance de la reproduction n'a été observée. La palipéridone n'a pas altéré le développement neurocomportemental des mâles à des doses allant jusqu'à 2.5 mg/kg/jour. A 2.5 mg/kg/jour, un effet sur l'apprentissage et la mémoire a été observé chez les femelles. Cet effet n'a pas été observé après l'arrêt du traitement. Dans une étude de toxicité réalisée sur 40 semaines chez des chiens jeunes avec des doses de rispéridone orales (qui est extensivement métabolisée en palipéridone) allant jusqu'à 5 mg/kg/jour, des effets sur la maturation sexuelle, la croissance des os longs et la densité minérale osseuse fémorale ont été observées à partir de 3 fois l'exposition clinique selon l'ASC.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### *Noyau*

Oxyde de polyéthylène 200K  
Chlorure de sodium  
Povidone (K29-32)  
Acide stéarique  
Butylhydroxytoluène (E321)  
Oxyde de polyéthylène 7000K  
Oxyde ferrique (rouge) (E172)  
Oxyde ferrique (jaune) (E172)  
Hydroxyéthylcellulose  
Polyéthylène glycol 3350  
Acétate de cellulose

#### *Pelliculage*

Hypromellose  
Dioxyde de titane (E171)  
Polyéthylène glycol 400  
Oxyde ferrique (jaune) (E172)  
Cire de carnauba

#### *Encre d'impression*

Oxyde de fer (noir) (E172)  
Propylène glycol  
Hypromellose

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Flacons : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Plaquettes thermoformées : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons :

Flacon polyéthylène blanc haute densité (PEHD) avec scellage par induction et bouchon polypropylène sécurité-enfant. Chaque flacon contient deux sachets de dessicant (sachets en polyéthylène de qualité alimentaire) de 1 g de gel de silice (dioxyde de silicone).

Conditionnement de 30 et 350 comprimés à libération prolongée.

Plaquettes thermoformées :

Chlorure de polyvinyle (PVC) laminé avec couche en polychloro-trifluoroéthylène (PCTFE)/aluminium pour extraction du comprimé.

Conditionnements de 14, 28, 30, 49, 56, et 98 comprimés à libération prolongée.

Ou

Chlorure de polyvinyle (PVC) laminé blanc avec couche en polychloro-trifluoroéthylène (PCTFE)/aluminium pour extraction du comprimé.

Conditionnements de 14, 28, 30, 49, 56, et 98 comprimés à libération prolongée.

Ou

Polyamide orienté (OPA)-aluminium-chlorure de polyvinyle (PVC)/couche aluminium pour extraction du comprimé.

Conditionnements de 28, 30, 49, 56, et 98 comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV,  
Turnhoutseweg 30,  
B-2340 Beerse,  
Belgique.

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/395/016 - 020

EU/1/07/395/036 - 040

EU/1/07/395/053 - 056

EU/1/07/395/063 - 064

EU/1/07/395/074 - 076

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 25 juin 2007

Date de dernier renouvellement : 25 juin 2012

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

JJ mois AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen  
IT-04010 Borgo San Michele  
Latina  
Italie

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE POUR PLAQUETTE THERMOFORMÉE PVC/PCTFE/ALUMINIUM (pour plaquette thermoformée blanche et transparente)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 1,5 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à libération prolongée contient 1,5 mg de palipéridone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés à libération prolongée  
28 comprimés à libération prolongée  
30 comprimés à libération prolongée  
49 comprimés à libération prolongée  
56 comprimés à libération prolongée  
98 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale  
Avaler en entier, ne pas mâcher, diviser ou écraser.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV,  
Turnhoutseweg 30,  
B-2340 Beerse,  
Belgique.

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

14 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/077 - TRANSPARENT  
28 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/078 - TRANSPARENT  
30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/079 - TRANSPARENT  
49 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/080 - TRANSPARENT  
56 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/081 - TRANSPARENT  
98 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/082 - TRANSPARENT

14 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/083 - BLANC  
28 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/084 - BLANC  
30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/085 - BLANC  
49 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/086 - BLANC  
56 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/087 - BLANC  
98 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/088 - BLANC

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

invega 1,5 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE PVC-PTFE/ALU DE 7 ET 10 COMPRIMÉS (pour plaquette thermoformée blanche et transparente)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 1,5 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP MM/AAAA

**4. NUMÉRO DE LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE POUR PLAQUETTE THERMOFORMÉE OPA-ALUMINIUM-PVC/ALUMINIUM**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 1,5 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à libération prolongée contient 1,5 mg de palipéridone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés à libération prolongée  
28 comprimés à libération prolongée  
49 comprimés à libération prolongée  
56 comprimés à libération prolongée  
98 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale  
Avaler en entier, ne pas mâcher, diviser ou écraser.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV,  
Turnhoutseweg 30,  
B-2340 Beerse,  
Belgique.

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

14 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/089  
28 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/090  
49 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/091  
56 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/092  
98 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/093

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

invega 1,5 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE OPA-ALU-PVC/ALU DE 7 COMPRIMÉS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 1,5 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP MM/AAAA

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOITE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 1,5 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à libération prolongée contient 1,5 mg de palipéridone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés à libération prolongée  
350 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale  
Avaler en entier, ne pas mâcher, diviser ou écraser.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV,  
Turnhoutseweg 30,  
B-2340 Beerse,  
Belgique.

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/094  
350 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/095

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

invega 1,5 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE****FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 1,5 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à libération prolongée contient 1,5 mg de palipéridone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés à libération prolongée  
350 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale  
Avaler en entier, ne pas mâcher, diviser ou écraser.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV,  
Turnhoutseweg 30,  
B-2340 Beerse,  
Belgique.

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/094  
350 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/095

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE POUR PLAQUETTE THERMOFORMÉE PVC/PCTFE/ALUMINIUM (pour plaquette thermoformée blanche et transparente)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 3 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à libération prolongée contient 3 mg de palipéridone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Lactose monohydraté.  
Voir la notice pour des informations complémentaires.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés à libération prolongée  
28 comprimés à libération prolongée  
30 comprimés à libération prolongée  
49 comprimés à libération prolongée  
56 comprimés à libération prolongée  
98 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale  
Avaler en entier, ne pas mâcher, diviser ou écraser.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV,  
Turnhoutseweg 30,  
B-2340 Beerse,  
Belgique.

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

14 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/065 – TRANSPARENT  
28 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/001 – TRANSPARENT  
30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/002 – TRANSPARENT  
49 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/003 – TRANSPARENT  
56 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/004 – TRANSPARENT  
98 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/005 – TRANSPARENT

14 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/066 – BLANC  
28 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/021 – BLANC  
30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/022 – BLANC  
49 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/023 – BLANC  
56 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/024 – BLANC  
98 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/025 – BLANC

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

invega 3 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE PVC-PTFE/ALU DE 7 ET 10 COMPRIMÉS (pour plaquette thermoformée blanche et transparente)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 3 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP MM/AAAA

**4. NUMÉRO DE LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE POUR PLAQUETTE THERMOFORMÉE OPA-ALUMINIUM-PVC/ALUMINIUM**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 3 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à libération prolongée contient 3 mg de palipéridone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Lactose monohydraté.  
Voir la notice pour des informations complémentaires.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés à libération prolongée  
28 comprimés à libération prolongée  
49 comprimés à libération prolongée  
56 comprimés à libération prolongée  
98 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale  
Avaler en entier, ne pas mâcher, diviser ou écraser.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV,  
Turnhoutseweg 30,  
B-2340 Beerse,  
Belgique.

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

14 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/067  
28 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/041  
49 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/042  
56 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/043  
98 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/044

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

invega 3 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE OPA-ALU-PVC/ALU DE 7 COMPRIMÉS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 3 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP MM/AAAA

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 3 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à libération prolongée contient 3 mg de palipéridone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Lactose monohydraté.  
Voir la notice pour des informations complémentaires.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés à libération prolongée  
350 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale  
Avaler en entier, ne pas mâcher, diviser ou écraser.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV,  
Turnhoutseweg 30,  
B-2340 Beerse,  
Belgique.

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/057  
350 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/058

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

invega 3 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE****FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 3 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à libération prolongée contient 3 mg de palipéridone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Lactose monohydraté.  
Voir la notice pour des informations complémentaires.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés à libération prolongée  
350 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale  
Avaler en entier, ne pas mâcher, diviser ou écraser.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV,  
Turnhoutseweg 30,  
B-2340 Beerse,  
Belgique.

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/057  
350 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/058

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE POUR PLAQUETTE THERMOFORMÉE PVC/PCTFE/ALUMINIUM (pour plaquette thermoformée blanche et transparente)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 6 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à libération prolongée contient 6 mg de palipéridone

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés à libération prolongée  
28 comprimés à libération prolongée  
30 comprimés à libération prolongée  
49 comprimés à libération prolongée  
56 comprimés à libération prolongée  
98 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale  
Avaler en entier, ne pas mâcher, diviser ou écraser.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV,  
Turnhoutseweg 30,  
B-2340 Beerse,  
Belgique.

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

14 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/068 - TRANSPARENT  
28 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/006 - TRANSPARENT  
30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/007 - TRANSPARENT  
49 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/008 - TRANSPARENT  
56 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/009 - TRANSPARENT  
98 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/010 - TRANSPARENT

14 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/069 - BLANC  
28 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/026 - BLANC  
30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/027 - BLANC  
49 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/028 - BLANC  
56 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/029 - BLANC  
98 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/030 - BLANC

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

invega 6 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE PVC /PTFE/ALU DE 7 ET 10 COMPRIMÉS (pour  
plaquette thermoformée blanche et transparente)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 6 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP MM/AAAA

**4. NUMÉRO DE LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE POUR PLAQUETTE THERMOFORMÉE OPA-ALUMINIUM-PVC/ALUMINIUM**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 6 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à libération prolongée contient 6 mg de palipéridone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés à libération prolongée  
28 comprimés à libération prolongée  
49 comprimés à libération prolongée  
56 comprimés à libération prolongée  
98 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale  
Avaler en entier, ne pas mâcher, diviser ou écraser.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV,  
Turnhoutseweg 30,  
B-2340 Beerse,  
Belgique.

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

14 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/070  
28 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/045  
30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/046  
56 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/047  
98 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/048

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

invega 6 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE OPA-ALU-PVC/ALU DE 7 COMPRIMÉS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 6 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP MM/AAAA

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 6 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à libération prolongée contient 6 mg de palipéridone

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés à libération prolongée  
350 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation. Voie orale  
Avaler en entier, ne pas mâcher, diviser ou écraser.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV,  
Turnhoutseweg 30,  
B-2340 Beerse,  
Belgique.

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/059  
350 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/060

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

invega 6 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE****FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 6 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à libération prolongée contient 6 mg de palipéridone

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés à libération prolongée  
350 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale  
Avaler en entier, ne pas mâcher, diviser ou écraser.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV,  
Turnhoutseweg 30,  
B-2340 Beerse,  
Belgique.

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/059  
350 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/060

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE POUR PLAQUETTE THERMOFORMÉE PVC/PCTFE/ALUMINIUM (pour plaquette thermoformée blanche et transparente)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 9 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à libération prolongée contient 9 mg de palipéridone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés à libération prolongée  
28 comprimés à libération prolongée  
30 comprimés à libération prolongée  
49 comprimés à libération prolongée  
56 comprimés à libération prolongée  
98 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale  
Avaler en entier, ne pas mâcher, diviser ou écraser.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV,  
Turnhoutseweg 30,  
B-2340 Beerse,  
Belgique.

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

14 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/071 – TRANSPARENT  
28 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/011 – TRANSPARENT  
30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/012 – TRANSPARENT  
49 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/013 – TRANSPARENT  
56 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/014 – TRANSPARENT  
98 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/015 – TRANSPARENT

14 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/072 – BLANC  
28 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/031 – BLANC  
30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/032 – BLANC  
49 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/033 – BLANC  
56 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/034 – BLANC  
98 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/035 – BLANC

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

invega 9 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE PVC/PTFE/ALU DE 7 ET 10 COMPRIMES (pour plaquette thermoformée blanche et transparente)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 9 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP MM/AAAA

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE POUR PLAQUETTE THERMOFORMÉE OPA-ALUMINIUM-PVC/ALUMINIUM**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 9 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à libération prolongée contient 9 mg de palipéridone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés à libération prolongée  
28 comprimés à libération prolongée  
49 comprimés à libération prolongée  
56 comprimés à libération prolongée  
98 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale  
Avaler en entier, ne pas mâcher, diviser ou écraser.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV,  
Turnhoutseweg 30,  
B-2340 Beerse,  
Belgique.

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

14 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/073  
28 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/049  
49 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/050  
56 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/051  
98 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/052

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

invega 9 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE OPA-ALU-PVC/ALU DE 7 COMPRIMES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 9 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP MM/AAAA

**4. NUMÉRO DE LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOITE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 9 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à libération prolongée contient 9 mg de palipéridone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés à libération prolongée  
350 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale  
Avaler en entier, ne pas mâcher, diviser ou écraser.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV,  
Turnhoutseweg 30,  
B-2340 Beerse,  
Belgique.

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/061  
350 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/062

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

invega 9 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE****FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 9 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à libération prolongée contient 9 mg de palipéridone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés à libération prolongée  
350 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale  
Avaler en entier, ne pas mâcher, diviser ou écraser.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV,  
Turnhoutseweg 30,  
B-2340 Beerse,  
Belgique.

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/061  
350 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/062

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE POUR PLAQUETTE THERMOFORMÉE PVC-PCTFE/ALUMINIUM (pour plaquette thermoformée blanche et transparente)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 12 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à libération prolongée contient 12 mg de palipéridone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés à libération prolongée  
28 comprimés à libération prolongée  
30 comprimés à libération prolongée  
49 comprimés à libération prolongée  
56 comprimés à libération prolongée  
98 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale  
Avaler en entier, ne pas mâcher, diviser ou écraser.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV,  
Turnhoutseweg 30,  
B-2340 Beerse,  
Belgique.

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

14 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/074 - TRANSPARENT  
28 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/016 - TRANSPARENT  
30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/017 - TRANSPARENT  
49 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/018 - TRANSPARENT  
56 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/019 - TRANSPARENT  
98 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/020 - TRANSPARENT

14 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/075 - BLANC  
28 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/036 - BLANC  
30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/037 - BLANC  
49 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/038 - BLANC  
56 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/039 - BLANC  
98 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/040 - BLANC

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

invega 12 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE PVC-PCTFE/ALU DE 7 ET 10 COMPRIMÉS (pour  
plaquette thermoformée blanche et transparente)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 12 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP MM/AAAA

**4. NUMÉRO DE LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE POUR PLAQUETTE THERMOFORMÉE OPA-PVC/ALUMINIUM**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 12 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à libération prolongée contient 12 mg de palipéridone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés à libération prolongée  
28 comprimés à libération prolongée  
49 comprimés à libération prolongée  
56 comprimés à libération prolongée  
98 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale  
Avaler en entier, ne pas mâcher, diviser ou écraser.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV,  
Turnhoutseweg 30,  
B-2340 Beerse,  
Belgique.

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

14 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/076  
28 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/053  
30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/054  
56 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/055  
98 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/056

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

invega 12 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE OPA-ALU-PVC/ALU DE 7 COMPRIMES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 12 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP MM/AAAA

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOITE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 12 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à libération prolongée contient 12 mg de palipéridone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés à libération prolongée  
350 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale  
Avaler en entier, ne pas mâcher, diviser ou écraser.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV,  
Turnhoutseweg 30,  
B-2340 Beerse,  
Belgique.

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/063  
350 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/064

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

invega 12 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INVEGA 12 mg comprimés à libération prolongée  
palipéridone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à libération prolongée contient 12 mg de palipéridone

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés à libération prolongée  
350 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.  
Avaler en entier, ne pas mâcher, diviser ou écraser.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV,  
Turnhoutseweg 30,  
B-2340 Beerse,  
Belgique.

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/063  
350 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/064

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

**INVEGA 1,5 mg, comprimés à libération prolongée**  
**INVEGA 3 mg, comprimés à libération prolongée**  
**INVEGA 6 mg, comprimés à libération prolongée**  
**INVEGA 9 mg, comprimés à libération prolongée**  
**INVEGA 12 mg, comprimés à libération prolongée**

Palipéridone

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### **Que contient cette notice ?:**

1. Qu'est-ce que INVEGA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre INVEGA
3. Comment prendre INVEGA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver INVEGA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### **1. Qu'est-ce que INVEGA et dans quel cas est-il utilisé ?**

INVEGA contient la substance active palipéridone qui appartient à la classe des antipsychotiques.

INVEGA est utilisé dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans et plus.

La schizophrénie est un trouble comportant des symptômes tels que entendre des choses, voir ou percevoir des choses qui ne sont pas là, avoir des croyances erronées, avoir des suspicions inhabituelles, être en retrait, avoir un langage incohérent, et un émoussement du comportement et des émotions. Les personnes présentant ce trouble peuvent également se sentir déprimées, anxieuses, coupables, ou tendues.

INVEGA est également utilisé pour traiter les symptômes psychotiques ou maniaques des troubles schizo-affectifs chez l'adulte. Ce médicament n'est pas efficace dans le traitement des symptômes dépressifs.

Les troubles schizo-affectifs sont un état mental dans lequel une personne éprouve un ensemble de symptômes de la schizophrénie (tels qu'indiqués ci-dessus) associés à des symptômes de troubles de l'humeur (se sentir euphorique, se sentir triste, se sentir agité, distrait, difficulté à dormir, parler beaucoup, perte d'intérêt dans les activités quotidiennes, dormir trop ou trop peu, manger trop ou trop peu et pensées suicidaires récurrentes).

INVEGA peut aider à soulager les symptômes de votre maladie et empêcher vos symptômes de revenir.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre INVEGA ?

### Ne prenez jamais INVEGA

- si vous êtes allergique à la palipéridone, à la rispéridone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés en rubrique 6).

### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre INVEGA.

- Les patients présentant des troubles schizo-affectifs traités par ce médicament doivent faire l'objet d'un suivi attentif afin de détecter un éventuel basculement des symptômes maniaques vers des symptômes dépressifs.
- Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients âgés déments. Toutefois, les patients âgés déments, qui sont traités par d'autres types de médicaments similaires, peuvent présenter des risques accrus d'attaque cérébrale ou de décès. (voir rubrique 4, Quels sont les effets indésirables éventuels)
- si vous avez la maladie de Parkinson ou une démence.
- si l'on a diagnostiqué précédemment chez vous un état dont les symptômes incluent une température élevée et une raideur musculaire (également connu comme le Syndrome Malin des Neuroleptiques).
- si vous avez déjà présenté des mouvements anormaux de la langue ou du visage (dyskinésie tardive).

Vous devez être informé que ces deux états peuvent être causés par ce type de médicament.

- si vous savez que vous avez eu dans le passé un faible taux de globules blancs (qui peut ou non avoir été causé par d'autres médicaments).
- si vous êtes diabétique ou sujet au diabète.
- si vous avez une maladie cardiaque ou un traitement pour une maladie cardiaque qui vous rend sujet à une tension artérielle basse.
- si vous êtes épileptique.
- si vous avez des difficultés à avaler, des troubles gastriques ou intestinaux qui réduisent votre capacité à avaler ou éliminer la nourriture par des mouvements intestinaux normaux.
- si vous avez une maladie associée à une diarrhée.
- si vous avez des problèmes au niveau des reins.
- si vous avez des problèmes au niveau du foie.
- si vous avez érection prolongée et/ou douloureuse.
- si vous avez des difficultés à contrôler votre température corporelle ou une température élevée.
- si vous avez un taux anormalement élevé d'hormone prolactine dans votre sang ou si vous avez une tumeur, potentiellement liée à la prolactine.
- si vous ou quelqu'un de votre famille avez des antécédents de formation de caillots sanguins, car la prise d'antipsychotiques a été associée à la formation de caillots sanguins.

Si vous présentez un de ces états, parlez-en à votre médecin car il/elle voudra peut-être adapter votre posologie ou vous suivre pendant quelque temps.

Puisqu'un taux dangereusement faible d'un certain type de globules blancs nécessaires pour lutter contre les infections dans votre sang a été très rarement observé chez les patients prenant INVEGA, votre médecin peut vérifier votre numération de globules blancs.

INVEGA peut entraîner une prise de poids. Une prise de poids importante peut nuire à votre santé. Votre médecin doit régulièrement mesurer votre poids.

Puisque des diabètes ou l'aggravation de diabètes préexistants ont été observés chez des patients prenant INVEGA, votre médecin doit rechercher des signes d'un taux élevé de sucre dans le sang. Chez les patients ayant un diabète préexistant, le glucose présent sanguin doit être régulièrement contrôlé.

Pendant une opération des yeux pour une nébulosité du cristallin (cataracte), la pupille (le cercle noir au centre de votre œil) peut ne pas se dilater correctement. De même, l'iris (la partie colorée de l'œil)

peut devenir flasque pendant l'intervention et ceci pourrait entraîner une lésion oculaire. Si vous devez être opéré des yeux, assurez-vous d'informer votre ophtalmologiste que vous prenez ce médicament.

### **Enfants et adolescents**

INVEGA n'est pas destiné aux enfants et aux adolescents de moins de 15 ans pour le traitement de la schizophrénie.

INVEGA n'est pas destiné aux enfants et aux adolescents de moins de 18 ans pour le traitement des troubles schizo-affectifs.

Cela est dû au fait que la sécurité et l'efficacité d'INVEGA ne sont pas établis dans ces groupes d'âge.

### **Autres médicaments et INVEGA**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris tout autre médicament. Des anomalies de la fonction électrique au niveau du cœur peuvent se produire lorsque ce médicament est pris avec certains médicaments pour le cœur contrôlant le rythme cardiaque, ou d'autres types de médicaments comme les antihistaminiques, les antipaludéens, ou d'autres antipsychotiques.

Comme ce médicament agit principalement au niveau du cerveau, une interférence par d'autres médicaments (ou par l'alcool) agissant au niveau du cerveau peut survenir du fait d'un effet additif au niveau du fonctionnement du cerveau.

Ce médicament pouvant diminuer la tension artérielle, la prudence s'impose lorsque ce médicament est pris avec d'autres médicaments qui baissent la tension artérielle.

Ce médicament peut diminuer les effets de médicaments contre la maladie de Parkinson et le syndrome des jambes sans repos (par exemple, la lévodopa).

Les effets de ce médicament peuvent être affectés si vous prenez des médicaments qui modifient la vitesse de déplacement dans l'intestin (par exemple, le métoclopramide).

Une diminution de la dose de ce médicament doit être envisagée lorsque ce médicament est associé avec du valproate.

L'utilisation de la rispéridone orale avec ce médicament n'est pas recommandée car la combinaison des deux médicaments peut conduire à une augmentation des effets secondaires.

### **INVEGA avec l'alcool**

L'alcool doit être évité pendant le traitement par ce médicament.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Vous ne devez pas prendre ce médicament au cours de la grossesse à moins d'en avoir parlé avec votre médecin. Les symptômes suivants peuvent apparaître chez les nouveau-nés dont les mères ont utilisé la palipéridone durant le dernier trimestre (les trois derniers mois de leur grossesse) : tremblement, raideur et/ou faiblesse musculaire, endormissement, agitation, problème de respiration et difficulté à s'alimenter. Si votre bébé développe l'un de ces symptômes, vous devez contacter votre médecin.

Vous ne devez pas allaiter au cours du traitement par ce médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Des sensations de vertige et des problèmes de vision peuvent survenir au cours du traitement par ce médicament (voir rubrique 4, Effets indésirables éventuels). Ceci doit être pris en compte lorsqu'une vigilance totale est nécessaire, par exemple, en cas de conduite d'une voiture ou d'utilisation de machines.

### **Le comprimé de 3 mg d'INVEGA contient du lactose**

Le comprimé de 3 mg de ce médicament contient du lactose, un type de sucre. Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

### **3. Comment prendre INVEGA ?**

Veillez à prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

#### **Utilisation chez l'adulte**

La dose recommandée chez l'adulte est de 6 mg une fois par jour le matin. La dose peut être augmentée ou diminuée par votre médecin dans l'intervalle de dose allant de 3 mg à 12 mg une fois par jour dans la schizophrénie ou 6 mg à 12 mg une fois par jour dans les troubles schizo-affectifs. Cela dépendra de la façon dont le médicament agit sur vous.

#### **Utilisation chez l'adolescent**

La dose d'initiation recommandée pour le traitement de la schizophrénie chez l'adolescent de 15 ans et plus est de 3 mg une fois par jour le matin.

Chez l'adolescent pesant 51 kg ou plus, la dose peut être augmentée entre 6 mg et 12 mg une fois par jour.

Chez l'adolescent pesant moins de 51 kg, la dose peut être augmentée jusqu'à 6 mg une fois par jour.

Votre médecin décidera de la dose à vous donner. Cette dose dépendra de la façon dont le médicament agit sur vous.

#### **Comment et quand prendre INVEGA**

Ce médicament doit être pris par voie orale, avalé en entier avec de l'eau ou une autre boisson. Il ne doit pas être mâché, cassé, ou écrasé.

Ce médicament doit être pris chaque matin avec le petit déjeuner ou sans petit déjeuner, mais de la même façon chaque jour. Ne pas alterner la prise de ce médicament avec le petit déjeuner un jour et sans petit déjeuner le jour suivant.

L'ingrédient actif, la palipéridone, se dissout après avoir été avalé et l'enveloppe du comprimé est éliminée de l'organisme dans les selles.

#### **Patients avec des troubles rénaux**

Votre médecin peut ajuster votre dose de ce médicament basé sur votre fonction rénale.

#### **Personnes âgées**

Votre médecin peut réduire votre dose de ce médicament si votre fonction rénale est réduite.

#### **Si vous avez pris plus d'INVEGA que vous n'auriez dû**

Contactez immédiatement votre médecin. Vous pouvez présenter une somnolence, de la fatigue, des mouvements anormaux du corps, des difficultés à vous tenir debout et à marcher, une sensation de vertige due à une tension artérielle basse, et des battements anormaux du cœur.

#### **Si vous oubliez de prendre INVEGA**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous avez oublié une dose, prenez la prochaine dose le jour suivant du jour de la oubliée. Si vous avez oublié deux doses ou plus, contactez votre médecin.

## **Si vous arrêtez de prendre INVEGA**

N'arrêtez pas de prendre votre traitement sinon vous perdrez les effets de ce médicament. Vous ne devez pas arrêter de prendre ce médicament sans que votre médecin vous ait dit de le faire.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### **Informez immédiatement votre médecin si vous :**

- présentez des caillots sanguins veineux, particulièrement au niveau des jambes (les symptômes incluent gonflement, douleur et rougeur au niveau des jambes), qui peuvent se déplacer via les vaisseaux sanguins jusqu'aux poumons et provoquer une douleur dans la poitrine et une difficulté à respirer. Si vous ressentez un de ces symptômes, consultez un médecin immédiatement
- avez une démence et présentez un changement soudain de votre état mental ou une soudaine faiblesse ou engourdissement de votre visage, bras ou jambes, particulièrement d'un côté, ou des troubles de l'élocution, même pour une courte période de temps. Ceux-ci peuvent être des signes d'un accident vasculaire cérébral
- présentez de la fièvre, une raideur musculaire, des sueurs ou une baisse du niveau de la conscience (un trouble appelé « syndrome malin des neuroleptiques »). Un traitement médical immédiat peut être nécessaire
- êtes un homme et présentez une érection prolongée ou douloureuse. C'est ce que l'on appelle le priapisme. Un traitement médical immédiat peut être nécessaire
- présentez des mouvements rythmiques involontaires de la langue, la bouche et du visage. L'arrêt de la palipéridone peut être nécessaire
- présentez une réaction allergique sévère caractérisée par de la fièvre, un gonflement de la bouche, du visage, des lèvres ou de la langue, un essoufflement, des démangeaisons, une éruption cutanée et parfois une baisse de la tension artérielle (constituant une « réaction anaphylactique »).

### **Effets indésirables très fréquents : peuvent affecter plus d'1 personne sur 10**

- difficulté à s'endormir ou à rester endormi
- parkinsonisme : Cet état peut inclure des mouvements lents ou altérés, une sensation de raideur ou de crampe musculaire (rendant vos mouvements saccadés), et parfois même une sensation de mouvements « bloqués » qui redémarrent ensuite. D'autres signes de parkinsonisme incluent une marche trainante et lente, un tremblement au repos, une augmentation de la salive et/ou baver, et une perte d'expression du visage
- impatience
- sensation d'être endormi ou moins alerte
- céphalée

### **Effets indésirables fréquents : peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10**

- infection thoracique (bronchite), symptômes du rhume, infection des sinus, infection urinaire, syndrome grippal
- prise de poids, augmentation de l'appétit, perte de poids, diminution de l'appétit
- humeur exaltée (manie), irritabilité, dépression, anxiété
- dystonie : C'est un état impliquant une contraction involontaire lente ou soutenue des muscles. Bien que n'importe quelle partie du corps peut être touchée (et peut entraîner une posture anormale), la dystonie implique souvent les muscles du visage, y compris des mouvements anormaux des yeux, de la bouche, de la langue ou de la mâchoire
- sensation vertigineuse

- dyskinesie : C'est un état impliquant des mouvements musculaires involontaires, et peut inclure des mouvements répétitifs, spastiques ou tordus, ou des secousses
- tremblement (secousse)
- vision trouble
- interruption de la conduction entre les parties supérieure et inférieure du cœur, conduction électrique anormale du cœur, allongement de l'intervalle QT de votre cœur, rythme cardiaque lent, rythme cardiaque rapide
- tension artérielle basse lors du passage en position debout (par conséquent, certaines personnes prenant INVEGA peuvent se sentir faible, mal ou s'évanouir lorsqu'elles se mettent debout ou se redressent soudainement), hypertension artérielle
- mal de gorge, toux, nez bouché
- douleur abdominale, gêne abdominale, vomissement, nausée, constipation, diarrhée, indigestion, sécheresse buccale, mal de dents
- augmentation des transaminases hépatiques dans votre sang
- démangeaison, éruption cutanée
- douleur osseuse ou musculaire, douleur dorsale, douleur articulaire
- absence des règles
- fièvre, faiblesse, fatigue (épuisement)

### **Effets indésirables peu fréquents : peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100**

- pneumonie, infection des voies respiratoires, infection de la vessie, infection auriculaire, infection des amygdales
- diminution des globules blancs, diminution des plaquettes (cellules qui vous aident à arrêter les saignements), anémie, diminution des globules rouges
- INVEGA peut augmenter votre taux d'une hormone appelée « prolactine » retrouvée dans vos tests sanguins (ceci pouvant engendrer ou non des symptômes). Quand des symptômes d'élévation de la prolactine surviennent, ils peuvent inclure : chez l'homme gonflement des seins, difficultés à avoir ou maintenir une érection ou autres troubles sexuels, chez la femme gêne mammaire, écoulement de lait de la poitrine, absence de règles ou autres problèmes de votre cycle menstruel
- diabète ou aggravation d'un diabète, taux élevé de sucre sanguin, augmentation du tour de taille, perte d'appétit entraînant malnutrition et faible poids corporel, taux élevé de triglycérides sanguins (un type de graisse)
- trouble du sommeil, confusion, diminution du désir sexuel, incapacité à atteindre l'orgasme, nervosité, cauchemars
- dyskinesie tardive (mouvements saccadés ou secousses que vous ne pouvez pas contrôler au niveau de votre visage, langue, ou d'autres parties de votre corps). Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez des mouvements rythmiques involontaires de la langue, la bouche et du visage. L'arrêt d'INVEGA peut être nécessaire
- convulsion (crises), évanouissement, besoin impératif de bouger des parties de votre corps, sensation vertigineuse lors du passage à la position debout, perturbation de l'attention, problème d'élocution, perte ou altération du goût, sensation de la peau à la douleur et au toucher diminuée, sensation de picotement, de piqûre, ou engourdissement de la peau
- hypersensibilité des yeux à la lumière, infection oculaire ou « œil rose », sécheresse oculaire
- sensation de tournoiement (vertige), bourdonnement dans les oreilles, douleur auriculaire
- pouls irrégulier, tracé électrique anormal du cœur (électrocardiogramme ou ECG), sentiment de battements ou pulsations dans votre poitrine (palpitations)
- tension artérielle basse
- essoufflement, respiration sifflante, saignements de nez
- gonflement de la langue, infection de l'estomac ou des intestins, difficulté à avaler, flatulence
- augmentation des GGT (une enzyme du foie appelée gamma-glutamyltransférase) sanguines, augmentation des enzymes du foie de votre sang
- urticaire, perte de cheveux, eczéma, acné
- augmentation des CPK (créatine phosphokinase) dans votre sang, enzyme qui est parfois libérée lors de rupture musculaire, spasmes musculaires, enflure des articulations, faiblesse musculaire, douleur au cou
- incontinence (perte de contrôle) urinaire, envies fréquentes d'uriner, impossibilité d'uriner, douleur en urinant

- dysfonctionnement érectile, trouble de l'éjaculation
- absence de menstruation ou autres problèmes avec vos règles (chez la femme), écoulement de lait au niveau des seins, dysfonctionnement sexuel, douleur mammaire, gêne mammaire
- gonflement du visage, de la bouche, des yeux ou des lèvres, gonflement du corps, des bras ou des jambes
- frissons, augmentation de la température du corps
- changement dans votre façon de marcher
- sensation de soif
- douleur à la poitrine, gêne dans la poitrine, sensation de malaise
- chute

**Effets indésirables rares : peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000**

- infection oculaire, infection fongique des ongles, infection cutanée, inflammation de la peau causée par des acariens
- nombre dangereusement faible d'un certain type de globules blancs nécessaires pour lutter contre les infections dans votre sang
- diminution d'un type de globules blancs qui aident à vous protéger contre les infections, augmentation des éosinophiles (un type de globules blancs) dans votre sang
- réaction allergique sévère caractérisée par de la fièvre, bouche, visage, lèvre ou langue gonflés, un essoufflement, des démangeaisons, une éruption cutanée, et parfois une chute de la pression sanguine, réaction allergique
- sucre dans les urines
- sécrétion inappropriée d'une hormone qui contrôle le volume d'urine
- complications des diabètes non contrôlé pouvant engager le pronostic vital
- prise excessive d'eau pouvant être dangereuse, faible taux de sucre dans le sang, consommation excessive d'eau, augmentation du cholestérol dans votre sang
- manque d'émotion
- syndrome malin des neuroleptiques (confusion, réduction ou perte de la conscience, forte fièvre, raideur musculaire sévère)
- perte de conscience, troubles de l'équilibre, coordination anormale
- problème de vaisseaux sanguins dans le cerveau, coma dû à un diabète non contrôlé, non réponse aux stimuli, faible niveau de conscience, secousses de la tête
- glaucome (augmentation de la pression dans le globe oculaire), augmentation des larmes, rougeur des yeux, mouvement anormal de vos yeux, yeux roulants,
- fibrillation auriculaire (rythme cardiaque anormal), accélération du rythme cardiaque lors du passage en position debout
- caillots sanguins veineux, particulièrement au niveau des jambes (les symptômes incluent gonflement, douleur et rougeur au niveau des jambes), qui peuvent se déplacer via les vaisseaux sanguins jusqu'aux poumons et provoquer une douleur dans la poitrine et une difficulté à respirer. Si vous ressentez un de ces symptômes, consultez un médecin immédiatement
- diminution de l'oxygène dans certaines parties de votre corps (dû à la diminution du flux sanguin), bouffées de chaleur
- trouble de la respiration pendant le sommeil (apnée du sommeil), respiration rapide et peu profonde
- pneumonie causée par l'inhalation d'aliments, congestion des voies respiratoires, trouble de la voix
- occlusion intestinale, incontinence fécale, selles très dures, absence de mouvement des muscles de l'intestin provoquant une occlusion
- jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse)
- inflammation du pancréas
- réaction allergique grave avec un gonflement qui peut impliquer la gorge et entraîner des difficultés respiratoires
- épaissement de la peau, sécheresse cutanée, rougeur de la peau, décoloration cutanée, démangeaison squameuse du cuir chevelu ou de la peau, pellicules
- rupture des fibres musculaires et douleurs musculaires (rhabdomyolyse), posture anormale
- priapisme (érection prolongée du pénis qui peut nécessiter un traitement chirurgical)
- développement des seins chez l'homme, augmentation des glandes mammaires, écoulement de lait au niveau des seins, pertes vaginales

- retard des règles, augmentation des seins
- température corporelle très basse, diminution de la température corporelle
- symptôme de sevrage médicamenteux

**Fréquence indéterminée : fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles**

- congestion pulmonaire
- augmentation de l'insuline (hormone qui contrôle le niveau de sucre sanguin) dans votre sang

Les effets indésirables suivants ont été observés avec l'utilisation d'un autre médicament appelé la rispéridone qui est très similaire à la palipéridone, donc ils peuvent être aussi attendus avec INVEGA : autres types de problèmes de vaisseaux sanguins au niveau du cerveau et crépitements pulmonaires. Des problèmes oculaires pendant une chirurgie de la cataracte peuvent aussi apparaître. Pendant une chirurgie de la cataracte, un état appelé syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) peut survenir si vous prenez ou avez pris INVEGA. Si vous avez besoin d'une chirurgie de la cataracte, assurez-vous d'informer votre ophtalmologiste que vous prenez ou avez pris INVEGA.

**Effets indésirables supplémentaires chez l'adolescent**

Les adolescents présentent dans l'ensemble des effets indésirables similaires à ceux observés chez les adultes à l'exception des effets indésirables suivants qui sont observés plus fréquemment :

- sensation d'être endormi ou moins alerte
- parkinsonisme : Cet état peut inclure des mouvements lents ou altérés, une sensation de raideur ou de crampe musculaire (rendant vos mouvements saccadés), et parfois même une sensation de mouvements « bloqués » qui redémarrent ensuite. D'autres signes de parkinsonisme incluent une marche trainante et lente, un tremblement au repos, une augmentation de la salive et/ou baver, et une perte d'expression du visage
- prise de poids
- symptômes du rhume
- impatience
- tremblement (secousse)
- maux d'estomac
- écoulement de lait de la poitrine chez les filles
- gonflement de la poitrine chez les garçons
- acné
- problème d'élocution
- infection de l'estomac ou de l'intestin
- saignement de nez
- infection auriculaire
- taux élevé de triglycérides sanguins (un type de graisse)
- sensation de tournoiement (vertige)

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

**5. Comment conserver INVEGA ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette thermoformée/le flacon et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacons : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Plaquettes thermoformées : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicaments au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient INVEGA

- La substance active est la palipéridone.

Chaque comprimé à libération prolongée d'INVEGA 1,5 mg contient 1,5 mg de palipéridone.

Chaque comprimé à libération prolongée d'INVEGA 3 mg contient 3 mg de palipéridone.

Chaque comprimé à libération prolongée d'INVEGA 6 mg contient 6 mg de palipéridone.

Chaque comprimé à libération prolongée d'INVEGA 9 mg contient 9 mg de palipéridone.

Chaque comprimé à libération prolongée d'INVEGA 12 mg contient 12 mg de palipéridone.

Les autres composants sont :

Noyau pelliculé du comprimé :

Oxyde de polyéthylène 200K

Chlorure de sodium

Povidone (K29-32)

Acide stéarique

Butylhydroxytoluène (E321)

Oxyde ferrique (jaune) (E172) (comprimés à 3 et 12 mg uniquement)

Oxyde de polyéthylène 7000K

Oxyde ferrique (rouge) (E172)

Hydroxyéthylcellulose

Polyéthylène glycol 3350

Acétate de cellulose

Oxyde de fer (noir) (E172) (comprimés à 1,5 et 9 mg uniquement)

Pelliculage coloré :

Hypromellose

Dioxyde de titane (E171)

Polyéthylène glycol 400 (comprimés à 1,5, 6, 9 et 12 mg uniquement)

Oxyde ferrique (jaune) (E172) (comprimés à 1,5, 6, et 12 mg uniquement)

Oxyde ferrique (rouge) (E172) (comprimés à 1,5, 6, et 9 mg uniquement)

Lactose monohydraté (comprimés à 3 mg uniquement)

Triacétate de glycérol (comprimés à 3 mg uniquement)

Cire de carnauba

Encre d'impression :

Oxyde de fer (noir) (E172)

Propylène glycol

Hypromellose

### Qu'est-ce qu'INVEGA et contenu de l'emballage extérieur

INVEGA comprimés à libération prolongée se présente sous forme de comprimé en forme de gélule.

Les comprimés à 1.5 mg sont orangé-brun et portent l'inscription « PAL 1.5 », les comprimés à 3 mg

sont blancs et portent l'inscription « PAL 3 », les comprimés à 6 mg sont beiges et portent

l'inscription « PAL 6 », les comprimés à 9 mg sont roses et portent l'inscription « PAL 9 », les

comprimés à 12 mg sont jaunes foncés et portent l'inscription « PAL 12 ». Tous les comprimés sont

disponibles dans les tailles de conditionnement suivantes :

- Flacons : Les comprimés sont délivrés dans des flacons en plastique avec un bouchon sécurité-enfant. Chaque flacon contient 30 ou 350 comprimés. Chaque flacon contient deux sachets de gel de silice qui sont fournis pour absorber l'humidité et garder les comprimés secs.
- Plaquettes thermoformées : Les comprimés sont délivrés dans des boîtes de 14, 28, 30, 49, 56, et 98 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgique

#### **Fabricant**

Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen  
04010 Borgo San Michele,  
Latina  
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

JANSSEN-CILAG NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **Lietuva**

UAB „Johnson & Johnson“  
Tel: +370 5 278 68 88

#### **България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 9400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

JANSSEN-CILAG NV  
Tél/ Tel: +32 14 64 94 11

#### **Česká republika**

JANSSEN-CILAG s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

#### **Magyarország**

JANSSEN-CILAG Kft.  
Tel: +36 1 884 2858

#### **Danmark**

JANSSEN-CILAG A/S  
Tlf: +45 45 94 82 82

#### **Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### **Deutschland**

JANSSEN-CILAG GmbH  
Tel: +49 2137-955-955

#### **Nederland**

JANSSEN-CILAG B.V.  
Tel: +31 13 583 73 73

#### **Eesti**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal  
Tel.: + 372 617 7410

#### **Norge**

JANSSEN-CILAG AS  
Tlf: + 47 24 12 65 00

#### **Ελλάδα**

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε  
Τηλ: +30 210 80 90 000

#### **Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

#### **España**

JANSSEN-CILAG, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00

#### **Polska**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o.,  
Tel.: + 48 22 237 6000

**France**

JANSSEN-CILAG

Tel: 0800 25 50 75 / + 33 1 55 00 44 44

**Hrvatska**

Johnson &amp; Johnson S.E. d.o.o.

Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

JANSSEN-CILAG Ltd.

Tel: +44 1494 567 444

**Ísland**

JANSSEN-CILAG

c/o Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA

Tel: +39 02/2510.1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ

Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā

Tel: +371 6789 3561

**Portugal**JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA,  
LDA

Tel: +351 21 43 68 835

**România**

Johnson &amp; Johnson România SRL

Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson &amp; Johnson d.o.o.

Tel: + 386 1401 18 30

**Slovenská republika**

Johnson &amp; Johnson s.r.o.

Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

JANSSEN-CILAG OY

Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

JANSSEN-CILAG AB

Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

JANSSEN-CILAG Ltd.

Tel: +44 1494 567 444

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.