

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Paliperidone Teva 3 mg comprimés à libération prolongée
Paliperidone Teva 6 mg comprimés à libération prolongée
Paliperidone Teva 9 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

3 mg : chaque comprimé à libération prolongée contient 3 mg de palipéridone.
6 mg : chaque comprimé à libération prolongée contient 6 mg de palipéridone.
9 mg : 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

3 mg : comprimés pelliculés ronds, biconvexes, blancs à blanc grisâtre, pouvant présenter une surface irrégulière et imprimés de la marque « P3 » sur une face. Diamètre : environ 9 mm.

6 mg : comprimés pelliculés ronds, biconvexes, de couleur jaune brunâtre, pouvant présenter une surface irrégulière et imprimés de la marque « P6 » sur une face. Diamètre : environ 9 mm.

9 mg : comprimés pelliculés ronds, biconvexes, rosâtres, pouvant présenter une surface irrégulière et imprimés de la marque « P9 » sur une face. Diamètre : environ 9 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Paliperidone Teva est indiqué pour le traitement de la schizophrénie chez les adultes et les adolescents âgés de 15 ans et plus.

Paliperidone Teva est indiqué pour le traitement du trouble schizo-affectif chez les adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Schizophrénie (adultes)

Pour le traitement de la schizophrénie chez les adultes, la dose recommandée de palipéridone est de 6 mg une fois par jour, à administrer le matin. Une titration initiale de la dose n'est pas requise. Certains patients peuvent tirer bénéfice 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'ajustement de la posologie, lorsqu'il est indiqué, ne doit s'effectuer qu'après une réévaluation clinique. Lorsqu'il est indiqué d'augmenter la dose, il est recommandé de le faire par paliers de 3 mg/jour et en les espaçant généralement de plus de 5

jours.

Trouble schizo-affectif (adultes)

Pour le traitement du trouble schizo-affectif chez les adultes, la dose recommandée de palipéridone est de 6 mg une fois par jour, à administrer le matin. Une titration initiale de la dose n'est pas requise. Certains patients peuvent tirer bénéfice de doses plus élevées dans l'intervalle de doses recommandées allant de 6 mg à 12 mg une fois par jour. L'ajustement de la posologie, lorsqu'il est indiqué, ne doit s'effectuer qu'après une réévaluation clinique. Lorsqu'il est indiqué d'augmenter la dose, il est recommandé de le faire par paliers de 3 mg/jour et en les espaçant généralement de plus de 4 jours.

Passage à un traitement par d'autres médicaments antipsychotiques

Aucune donnée n'a été systématiquement collectée pour émettre des recommandations spécifiques pour les patients passant d'un traitement par Paliperidone Teva à un traitement par d'autres médicaments antipsychotiques. En raison des différences existant entre les médicaments antipsychotiques au niveau des profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, une surveillance médicale est nécessaire lorsqu'on estime que le passage à un traitement par un autre médicament antipsychotique est nécessaire d'un point de vue médical.

Patients âgés

Chez les patients âgés ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ≥ 80 mL/min), les recommandations de posologie sont les mêmes que chez les adultes ayant une fonction rénale normale. Néanmoins, étant donné que les patients âgés peuvent présenter une altération de la fonction rénale, il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose en fonction de l'état de la fonction rénale (voir « Insuffisance rénale » ci-dessous). La palipéridone doit s'utiliser avec prudence chez les patients âgés atteints de démence présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral (voir rubrique 4.4). La sécurité et l'efficacité de palipéridone chez les patients âgés de plus de 65 ans atteints d'un trouble schizo-affectif, n'ont pas été étudiées.

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Étant donné que la palipéridone n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, il est recommandé d'être prudent chez ces patients.

Insuffisance rénale

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

Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine ≥ 10 à < 50 mL/min), la dose initiale recommandée de palipéridone est de 3 mg tous les deux jours et peut être augmentée à 3 mg une fois par jour après réévaluation clinique. Étant donné que la palipéridone n'a pas été étudiée chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

Population pédiatrique

Schizophrénie : pour le traitement de la schizophrénie chez les adolescents âgés de 15 ans et plus, la dose initiale recommandée de palipéridone est de 3 mg une fois par jour, à administrer le matin.

Adolescents ayant un poids < 51 kg : la dose quotidienne maximale recommandée de palipéridone est de 6 mg.

Adolescents ayant un poids \geq 51 kg : la dose quotidienne maximale recommandée de palipéridone est de 12 mg.

L'ajustement de la posologie, lorsqu'il est indiqué, ne doit s'effectuer qu'après une réévaluation clinique et en fonction des besoins individuels du patient. Lorsqu'il est indiqué d'augmenter la dose, il est recommandé de le faire par paliers de 3 mg/jour et en les espaçant généralement de plus de 5 jours. La sécurité et l'efficacité de palipéridone dans le traitement de la schizophrénie chez les adolescents âgés de 12 à 14 ans, n'ont pas été établies.

Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Il n'y a pas d'utilisation justifiée de palipéridone chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

Trouble schizo-affectif : la sécurité et l'efficacité de palipéridone dans le traitement du trouble schizo-affectif chez les patients âgés de 12 à 17 ans, n'ont pas été étudiées ni établies. Il n'y a pas d'utilisation justifiée de palipéridone chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

Autres populations particulières

Aucun ajustement de la dose de palipéridone n'est recommandé en fonction du sexe, de l'origine ethnique ou du statut tabagique.

Mode d'administration

Paliperidone Teva est destiné à l'administration orale. Les comprimés doivent être avalés entiers avec une boisson, et ils ne doivent pas être mâchés, divisés ni écrasés. La substance active est contenue dans une enveloppe non absorbable conçue pour libérer la substance active selon une vitesse contrôlée. L'enveloppe du comprimé ainsi que les composants insolubles du noyau du comprimé s'éliminent de l'organisme ; les patients ne doivent pas s'inquiéter s'ils observent occasionnellement dans leurs selles des résidus de comprimés.

L'administration de Paliperidone Teva doit être standardisée par rapport à la prise de nourriture (voir rubrique 5.2). Le patient doit être informé qu'il doit toujours prendre Paliperidone Teva à jeun ou toujours le prendre avec le petit déjeuner, et de ne pas alterner une administration à jeun et une administration pendant les repas.

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 atteints d'un trouble schizo-affectif traité par la palipéridone doivent faire l'objet d'une surveillance attentive en vue de détecter un passage potentiel des symptômes maniaques à des symptômes dépressifs.

Intervalle QT

La prudence est de rigueur lorsqu'on prescrit la palipéridone à des patients ayant une maladie cardiovasculaire connue ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT, ainsi qu'en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments susceptibles d'induire un allongement de l'intervalle QT.

Syndrome neuroleptique malin

Un syndrome neuroleptique malin (SNM), se caractérisant par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité du système autonome, une altération de la conscience et une élévation des taux sériques de créatine phosphokinase, a été signalé avec la palipéridone. D'autres signes cliniques supplémentaires possibles sont notamment une myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Si un patient présente des signes ou symptômes évocateurs d'un SNM, l'administration de tous les antipsychotiques, y compris de palipéridone, doit être interrompue.

Dyskinésie tardive/symptômes extrapyramidaux

Les médicaments ayant des propriétés antagonistes sur les récepteurs dopaminergiques ont été associés à l'induction d'une dyskinésie tardive se caractérisant par des mouvements rythmiques involontaires, principalement au niveau de la langue et/ou du visage. Si des signes et symptômes de dyskinésie tardive apparaissent, l'arrêt de l'administration de tous les antipsychotiques, y compris de palipéridone, doit être envisagé.

La prudence est recommandée chez les patients recevant de façon concomitante des psychostimulants (par exemple, méthylphénidate) et la palipéridone, car des symptômes extrapyramidaux peuvent apparaître lors de l'ajustement de l'un ou des deux médicaments. L'arrêt progressif du traitement stimulant est recommandé (voir rubrique 4.5).

Leucopénie, neutropénie et agranulocytose

Des cas de leucopénie, de neutropénie et d'agranulocytose ont été signalés avec des médicaments antipsychotiques, y compris avec Paliperidone Teva. Une agranulocytose a été très rarement signalée (< 1/10 000 patients) pendant la surveillance post-commercialisation. Les patients ayant des antécédents cliniquement significatifs de faible numération des globules blancs (NGB) ou de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse, doivent faire l'objet d'une surveillance pendant les premiers mois du traitement et l'arrêt du traitement par palipéridone doit être envisagé dès le premier signe de réduction cliniquement significative de la NGB en l'absence d'autres facteurs étiologiques. Les patients ayant une neutropénie cliniquement significative doivent faire l'objet d'une surveillance attentive en vue de détecter une fièvre ou d'autres symptômes ou signes d'infection, et ils doivent être traités rapidement si ces signes ou symptômes apparaissent. Les patients ayant une neutropénie sévère (numération absolue de neutrophiles < 1 x 10⁹/l) doivent arrêter le traitement par palipéridone et leur NGB doit être surveillée jusqu'à son rétablissement.

Hyperglycémie et diabète

Une hyperglycémie, un diabète et une exacerbation d'un diabète préexistant ont été signalés pendant le traitement par palipéridone. Dans certains cas, une prise de poids antérieure a été mentionnée, ce qui peut être un facteur prédisposant. L'association à une acidocétose a été très rarement signalée et l'association à un coma diabétique a été rarement mentionnée. Il est conseillé d'appliquer une surveillance clinique adéquate, conforme aux recommandations relatives aux antipsychotiques. Les patients traités par tout antipsychotique atypique, y compris par la palipéridone, doivent faire l'objet d'une surveillance en vue de détecter d'éventuels symptômes d'hyperglycémie (p. ex. polydipsie, polyurie, polyphagie et faiblesse). Les patients diabétiques doivent également faire l'objet d'une surveillance régulière en vue de détecter une éventuelle détérioration du contrôle glycémique.

Prise de poids

Une prise de poids significative a été mentionnée en cas d'utilisation de palipéridone. Le poids du patient doit être contrôlé régulièrement.

Hyperprolactinémie

Des études de cultures tissulaires indiquent que la croissance cellulaire dans les tumeurs du sein chez

l'être humain peut être stimulée par la prolactine. Même si aucune association claire avec l'administration d'antipsychotiques n'a été établie à ce jour au cours d'études cliniques et épidémiologiques, il est recommandé d'être prudent chez les patients ayant des antécédents médicaux significatifs. La palipéridone doit s'utiliser avec prudence chez les patients ayant des tumeurs potentiellement prolactine-dépendantes.

Hypotension orthostatique

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

Au cours d'une méta-analyse des données issues de trois études de 6 semaines, contrôlées par placebo et réalisées avec des doses fixes de palipéridone (3, 6, 9 et 12 mg), une hypotension orthostatique a été signalée chez 2,5 % des sujets traités par palipéridone et chez 0,8 % des sujets sous placebo. La palipéridone doit s'utiliser avec prudence chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire connue (p. ex. insuffisance cardiaque, infarctus ou ischémie du myocarde, troubles de la conduction) ou une maladie vasculaire cérébrale, ou présentant tout état les prédisposant à une hypotension (p. ex. déshydratation et hypovolémie).

Convulsions

La palipéridone doit s'utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou présentant d'autres états pouvant potentiellement abaisser le seuil de déclenchement des convulsions.

Risque d'occlusion gastro-intestinale

Étant donné que le comprimé à libération prolongée est non déformable et ne change pas significativement de forme dans le tractus gastro-intestinal, Paliperidone Teva ne doit généralement pas être administré aux patients ayant une sténose gastro-intestinale sévère préexistante (pathologique ou iatrogène) ni aux patients présentant une dysphagie ou des difficultés significatives à avaler des comprimés. De rares cas de symptômes obstructifs ont été signalés chez des patients ayant des sténoses connues liées à l'ingestion de médicaments en formulations à libération contrôlée non déformables. En raison de sa formulation à libération contrôlée, Paliperidone Teva ne doit être utilisé que chez les patients capables d'avaler le comprimé à libération prolongée entier.

Situations associées à une diminution du temps de transit gastro-intestinal

Les situations induisant une diminution du temps de transit gastro-intestinal, p. ex. les maladies associées à une diarrhée chronique sévère, peuvent mener à une réduction de l'absorption de la palipéridone.

Insuffisance rénale

Les concentrations plasmatiques de palipéridone sont augmentées chez les patients atteints d'insuffisance rénale et il peut donc s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie chez certains patients (voir rubriques 4.2 et 5.2). Aucune donnée n'est disponible chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min. La palipéridone ne doit pas être utilisée chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min.

Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Il est recommandé d'être prudent si l'on utilise la palipéridone chez ces patients.

Patients âgés atteints de démence

La palipéridone n'a pas été étudiée chez des patients âgés atteints de démence. L'expérience acquise avec la rispéridone est considérée également valable pour la palipéridone.

Mortalité globale

Une méta-analyse de 17 études cliniques contrôlées a révélé que les patients âgés atteints de démence traités par d'autres antipsychotiques atypiques, notamment la rispéridone, l'aripiprazole, l'olanzapine et la quétiapine, présentaient un risque de mortalité plus élevé que les patients sous placebo. Chez les patients traités par rispéridone, la mortalité était de 4 % alors qu'elle était de 3,1 % chez les patients sous placebo.

Effets indésirables vasculaires cérébraux

Un risque d'effets indésirables vasculaires cérébraux environ 3 fois plus élevé a été observée au cours des études cliniques randomisées contrôlées par placebo réalisés au sein d'une population de patients atteints de démence traités par certains antipsychotiques atypiques, notamment la rispéridone, l'aripiprazole et l'olanzapine. Le mécanisme de ce risque accru est inconnu. La palipéridone doit s'utiliser avec prudence chez les patients âgés atteints de démence présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

Maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy

Les médecins doivent évaluer le rapport bénéfices/risques lorsqu'ils prescrivent la palipéridone à des patients atteints de la maladie de Parkinson ou d'une démence à corps de Lewy, car ces deux groupes de patients peuvent présenter un risque plus élevé de syndrome malin des neuroleptiques ainsi qu'une sensibilité plus élevée aux antipsychotiques. Les manifestations de cette sensibilité plus élevée peuvent inclure une confusion, une obnubilation, une instabilité posturale s'accompagnant de chutes fréquentes, en plus des symptômes extrapyramidaux.

Priapisme

L'apparition d'un priapisme a été signalée avec les médicaments antipsychotiques (notamment la rispéridone) ayant des effets adrénergiques α -bloquants. Pendant la surveillance post-commercialisation, un priapisme a également été signalé avec la palipéridone, qui est le métabolite actif de la rispéridone. Les patients doivent être informés qu'ils doivent solliciter des soins médicaux en urgence si le priapisme n'a pas disparu après 3 à 4 heures.

Régulation de la température corporelle

Une altération de la capacité de l'organisme à réduire la température corporelle centrale a été attribuée aux médicaments antipsychotiques. Il est conseillé d'être prudent lorsqu'on prescrit la palipéridone aux patients pouvant se trouver dans des situations pouvant contribuer à une élévation de la température corporelle centrale, p. ex. exercice physique intense, exposition à une chaleur extrême, traitement concomitant par un médicament ayant une activité anticholinergique ou présence d'une déshydratation.

Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été signalés avec des médicaments antipsychotiques. Étant donné que les patients sous antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risque possibles de TEV doivent être identifiés avant et pendant le traitement par palipéridone et des mesures préventives doivent être prises.

Effet antiémétique

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

Population pédiatrique

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

En raison des effets potentiels d'une hyperprolactinémie prolongée sur la croissance et la maturation sexuelle des adolescents, il faut envisager d'appliquer une surveillance clinique régulière de la fonction endocrinienne, notamment des mesures de la taille et du poids, des évaluations de la maturation sexuelle, une surveillance de la fonction menstruelle et d'autres effets potentiellement liés à la prolactine.

Pendant le traitement par palipéridone, un examen régulier doit également être réalisé en vue de détecter les éventuels symptômes extrapyramidaux et autres troubles moteurs.

Pour les recommandations de posologie spécifiques pour la population pédiatrique, voir rubrique 4.2.

Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire

Un syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) a été observé pendant une chirurgie de la cataracte chez des patients traités par des médicaments ayant un effet antagoniste sur les récepteurs alpha1a-adrénergiques, tels que la palipéridone (voir rubrique 4.8).

Le SIHP peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'opération. Avant l'intervention chirurgicale, le chirurgien ophtalmologue doit être informé concernant l'utilisation actuelle ou antérieure de médicaments ayant un effet antagoniste sur les récepteurs alpha1a-adrénergiques. Le bénéfice potentiel de l'arrêt du traitement par l'alpha1-bloquant avant la chirurgie de la cataracte n'a pas été établi et doit être évalué par rapport au risque associé à l'arrêt du traitement antipsychotique.

Excipient

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Il est conseillé d'être prudent lorsqu'on prescrit la palipéridone avec des médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT, p. ex. antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, disopyramide) et de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol), certains antihistaminiques, certains autres antipsychotiques et certains anti-malariques (p. ex. méfloquine).

Effet potentiel de la palipéridone sur d'autres médicaments

Il n'est pas prévu que la palipéridone induise des interactions pharmacocinétiques cliniquement significatives avec les médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450. Des études *in vitro* indiquent que la palipéridone n'est pas un inducteur de l'activité du CYP1A2.

En raison de ses principaux effets sur le SNC (voir rubrique 4.8), la palipéridone doit s'utiliser avec prudence en association avec d'autres médicaments à action centrale, p. ex. les anxiolytiques, la plupart des antipsychotiques, les hypnotiques, les opiacés, etc. ni avec l'alcool.

La palipéridone peut contrecarrer l'effet de la lévodopa et d'autres agonistes dopaminergiques. Si l'on estime que cette association est nécessaire, en particulier en cas de maladie de Parkinson de stade terminal, la dose efficace la plus faible de chaque traitement doit être prescrite.

En raison de son potentiel à induire une hypotension orthostatique (voir rubrique 4.4), un effet additif peut

être observé lorsqu'on administre la palipéridone avec d'autres agents thérapeutiques ayant ce potentiel, p. ex. autres antipsychotiques, antidépresseurs tricycliques.

Il est conseillé d'être prudent si l'on associe la palipéridone à d'autres médicaments connus pour abaisser le seuil de déclenchement des convulsions (p. ex. phénothiazines ou butyrophénones, clozapine, antidépresseurs tricycliques ou ISRS, tramadol, méfloquine, etc.).

Aucune étude d'interactions entre la palipéridone et le lithium n'a été réalisée, mais la survenue d'une interaction pharmacocinétique est peu probable.

L'administration concomitante de palipéridone à raison de 12 mg une fois par jour avec du divalproate de sodium en comprimés à libération prolongée (500 mg à 2 000 mg une fois par jour) n'a pas modifié la pharmacocinétique du valproate à l'état d'équilibre. L'administration concomitante de palipéridone avec du divalproate de sodium en comprimés à libération prolongée a induit une augmentation de l'exposition à la palipéridone (voir ci-dessous).

Effet potentiel d'autres médicaments sur la palipéridone

Des études *in vitro* indiquent que le CYP2D6 et le CYP3A4 peuvent interférer de manière minimale avec le métabolisme de la palipéridone mais qu'il n'existe aucune donnée *in vitro* ni *in vivo* indiquant que ces isoenzymes jouent un rôle significatif dans le métabolisme de la palipéridone. L'administration concomitante de palipéridone et de paroxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, n'a induit aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la palipéridone. Des études *in vitro* ont indiqué que la palipéridone est un substrat de la glycoprotéine-P (P-gp).

L'administration concomitante de palipéridone une fois par jour et de carbamazépine à raison de 200 mg deux fois par jour a induit une réduction d'environ 37 % des valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC de la palipéridone à l'état d'équilibre. Cette réduction est secondaire, en majeure partie, 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 légère diminution de la quantité de substance active excrétée sous forme inchangée dans l'urine indique qu'il y a peu d'effet sur le métabolisme dû au CYP ou sur la biodisponibilité de la palipéridone au cours d'une administration concomitante de carbamazépine. Des réductions plus importantes des concentrations plasmatiques de palipéridone pourraient survenir avec des doses plus élevées de carbamazépine. Au moment de l'instauration du traitement par carbamazépine, la dose de palipéridone doit être réévaluée et augmentée si nécessaire. Inversement, au moment de l'arrêt du traitement par carbamazépine, la dose de palipéridone doit être réévaluée et diminuée si nécessaire. L'induction complète est atteinte en 2 à 3 semaines et au moment de l'arrêt de l'administration de l'inducteur, l'effet disparaît dans un délai similaire. D'autres médicaments ou produits à base de plantes qui sont des inducteurs, p. ex. 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, p. ex. le métoclopramide.

L'administration concomitante d'une dose unique de 12 mg de palipéridone et de divalproate de sodium en comprimés à libération prolongée (deux comprimés de 500 mg une fois par jour) a induit une augmentation d'environ 50 % de la C_{max} et de l'ASC de la palipéridone. Une réduction de la posologie de la palipéridone doit être envisagée lorsqu'on administre la palipéridone en association avec du valproate après évaluation clinique.

Utilisation concomitante de palipéridone et de rispéridone

L'utilisation concomitante de palipéridone et de rispéridone par voie orale n'est pas recommandée car la palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone et l'association des deux substances peut induire une exposition cumulative à la palipéridone

Utilisation concomitante de palipéridone avec des psychostimulants

L'utilisation concomitante de psychostimulants (exemple, méthylphénidate) avec la palipéridone peut entraîner des symptômes extrapyramidaux lors de l'ajustement de l'un ou des deux traitements (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de palipéridone chez la femme enceinte. La palipéridone n'était pas tératogène au cours d'études réalisées chez l'animal mais d'autres types de toxicité sur la reproduction ont été observés (voir rubrique 5.3). Les nouveau-nés exposés à des antipsychotiques (notamment à la palipéridone) pendant le troisième trimestre de la grossesse présentent un risque d'effets indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage, dont la sévérité et la durée sont variables après l'accouchement. Les effets indésirables suivants ont été signalés : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire ou troubles de l'alimentation. Par conséquent, les nouveau-nés doivent faire l'objet d'une surveillance attentive. Paliperidone Teva ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas d'absolue nécessité. S'il est nécessaire d'interrompre le traitement pendant la grossesse, l'arrêt du traitement ne doit pas être brutal.

Allaitement

La palipéridone est excrétée dans le lait maternel, de manière telle que des effets sur le nourrisson allaité sont probables si des doses thérapeutiques sont administrées aux femmes qui allaitent. Paliperidone Teva ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les études non cliniques n'ont mis en évidence aucun effet pertinent.

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

Paliperidone Teva peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, en raison de ses effets potentiels sur le système nerveux et la vision (voir rubrique 4.8). Il faut donc conseiller aux patients de ne conduire aucun véhicule et de n'utiliser aucune machine tant que leur sensibilité individuelle à la palipéridone n'est pas connue.

4.8 Effets indésirables

Adultes

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment mentionnés au cours des études cliniques réalisées chez des adultes étaient : céphalées, insomnie, sédation/somnolence, parkinsonisme, acathisie, tachycardie, tremblements, dystonie, infection des voies respiratoires supérieures, anxiété, étourdissements, prise de poids, nausées, agitation, constipation, vomissements, fatigue, dépression, dyspepsie, diarrhée, sécheresse buccale, douleurs dentaires, douleurs musculo-squelettiques,

hypertension, asthénie, dorsalgies, allongement de l'intervalle QT et toux.

Les EI qui semblaient dose-dépendants étaient notamment : céphalées, sédation/somnolence, parkinsonisme, acathisie, tachycardie, dystonie, étourdissements, tremblements, infection des voies respiratoires supérieures, dyspepsie et douleurs musculo-squelettiques.

Au cours des études traitant du trouble schizo-affectif, une proportion plus importante de sujets dans le groupe recevant la dose totale de palipéridone et un traitement concomitant par un antidépresseur ou un stabilisateur de l'humeur présentaient des effets indésirables, par rapport aux sujets traités par une monothérapie de palipéridone.

Tableau des effets indésirables

Les effets suivants sont tous les EI signalés au cours des études cliniques et de l'expérience acquise après la commercialisation de la palipéridone, par catégorie de fréquence estimée à partir des études cliniques réalisées chez des adultes. 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 groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables				
	Fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, infection des voies urinaires, grippe	pneumonie, infection des voies respiratoires, cystite, infection de l'oreille, amygdalite	infection oculaire, onychomycose, cellulite, acarodermatite	
Affections hématologiques et du système lymphatique			diminution de la numération des globules blancs, thrombocytopénie, anémie, diminution de l'hématocrite	agranulocytose ^c , neutropénie, augmentation de la numération des éosinophiles	
Affections du système immunitaire				réaction anaphylactique, hypersensibilité	
Affections endocriniennes			hyperprolactinémie ^a	sécrétion inappropriée d'hormone	

				antidiurétique ^c , présence de glucose dans l'urine	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		prise de poids, augmentation de l'appétit, perte de poids, diminution de l'appétit	diabète ^d , hyperglycémie, augmentation du tour de taille, anorexie, augmentation des taux sanguins de triglycérides	intoxication à l'eau, acidocétose diabétique ^c , hypoglycémie, polydipsie, augmentation des taux sanguins de cholestérol	hyper-insulinémie
Affections psychiatriques	insomnie ^e	manie, agitation, dépression, anxiété	troubles du sommeil, état de confusion, diminution de la libido, anorgasmie, nervosité, cauchemars	catatonie, somnambulisme, émoussement affectif ^c	
Affections du système nerveux	Parkinsonisme ^b , acathisie ^b , sédation/ somnolence, céphalées	dystonie ^b , étourdissements, dyskinésie ^b , tremblements ^b	dyskinésie tardive, convulsions ^e , syncope, hyperactivité psychomotrice, étourdissements orthostatiques, troubles de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésies	syndrome neuroleptique malin, ischémie cérébrale, absence de réponse aux stimuli ^c , perte de connaissance, diminution du niveau de conscience ^c , coma diabétique, troubles de l'équilibre, troubles de la coordination, titubation céphalique ^c	
Affections oculaires		vision trouble	photophobie, conjonctivite, sécheresse oculaire	glaucome, troubles des mouvements oculaires ^c , révulsion oculaire ^c , augmentation de la sécrétion	

				lacrymale, hyperémie oculaire	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			vertiges, acouphènes, douleur auriculaire		
Affections cardiaques		bloc auriculoventricul aire, troubles de la conduction, allongement de l'intervalle QT, bradycardie, tachycardie	arythmie sinusale, anomalies de l'électrocardiogra mme, palpitations	fibrillation auriculaire, syndrome de tachycardie orthostatique ^c	
Affections vasculaires		hypotension orthostatique, hypertension	hypotension	embolie pulmonaire, thrombose veineuse, ischémie, bouffées vasomotrices	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		douleur laryngopharyngé e, toux, congestion nasale	dyspnée, respiration sifflante, épistaxis	syndrome d'apnées du sommeil, hyperventilation, pneumonie de fausse déglutition, congestion des voies respiratoires, dysphonie	congestion pulmonaire
Affections gastro-intestinales		douleur abdominale, inconfort abdominal, vomissements, nausées, constipation, diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale, douleurs	œdème de la langue, gastro- entérite, dysphagie, flatulence	pancréatite ^c , occlusion intestinale, iléus, incontinence fécale, fécalome ^c , chéilite	

		dentaires			
Affections hépatobiliaires		augmentation des taux de transaminases	augmentation des taux de gamma-glutamyltransférase, augmentation des taux d'enzymes hépatiques	ictère	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		prurit, éruption cutanée	urticairer, alopecier, eczéma, acné	angio-cedemer, éruption d'origine médicamenteuse ^c , hyperkératose, sécheresse cutanée, érythèmer, coloration anormale de la peau, dermatite séborrhéiquer, pellicules	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		douleurs musculo-squelettiques, dorsalgies, arthralgies	augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase, spasmes musculaires, raideur articulaire, œdèmear articulaire, faiblesse musculaire, douleur au niveau du cou	rhabdomyolyse ^c , posture anormale ^c	
Affections du rein et des voies urinaires			incontinence urinaire, pollakiurier, rétention urinaire, dysurie		
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales				syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir rubrique 4.6) ^c	

Affections des organes de reproduction et du sein		aménorrhée	dysfonction érectile, troubles de l'éjaculation, troubles menstruels ^e , galactorrhée, dysfonction sexuelle, douleur mammaire, inconfort mammaire	priapisme ^c , retard menstruel ^c , gynécomastie, engorgement mammaire, augmentation du volume des seins ^c , écoulement mammaire, sécrétions vaginales	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		pyrexie, asthénie, fatigue	œdème du visage, œdème ^e , frissons, augmentation de la température corporelle, démarche anormale, soif, douleur thoracique, inconfort thoracique, malaise	hypothermie ^c , diminution de la température corporelle ^c , syndrome de sevrage médicamenteux ^c , induration ^c	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			chute		

^a Se référer à « Hyperprolactinémie » ci-dessous.

^b Se référer à « Symptômes extrapyramidaux » ci-dessous.

^c Non observé au cours des études cliniques réalisées avec la palipéridone mais observé après la commercialisation de la palipéridone

^d Au cours d'études pivots contrôlées par placebo, un diabète a été signalé chez 0,05 % des sujets traités par palipéridone, par comparaison à une fréquence de 0 % dans le groupe placebo. L'incidence globale issue de toutes les études cliniques était de 0,14 % chez les sujets traités par palipéridone

^e **L'insomnie inclut** : insomnie initiale, insomnie du milieu de nuit ; **Les convulsions incluent** : convulsions de type grand mal ; **L'œdème inclut** : œdème généralisé, œdème périphérique, œdème en godet. **Les troubles menstruels incluent** : irrégularités menstruelles, oligoménorrhée.

Effets indésirables observés avec les formulations de rispéridone

La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone. Par conséquent, les profils d'effets indésirables de ces composés (incluant les deux formulations orale et injectable) s'appliquent l'un à l'autre. En plus des effets indésirables mentionnés ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été observés au cours de l'utilisation de produits à base de rispéridone et on peut s'attendre à leur survenue avec la palipéridone.

Affections psychiatriques : troubles de l'alimentation liés au sommeil

Affections du système nerveux : affection vasculaire cérébrale

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : râles

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique

Description d'effets indésirables spécifiques

Symptômes extrapyramidaux (SEP)

Au cours d'études cliniques traitant de la schizophrénie, aucune différence n'a été observée entre le placebo et les doses de 3 et 6 mg de palipéridone. Un effet dose-dépendant était constaté pour les SEP aux deux doses plus élevées de palipéridone (9 et 12 mg). Au cours d'études traitant du trouble schizo-affectif, l'incidence des SEP était plus élevée qu'avec le placebo dans tous les groupes de doses, sans corrélation claire avec la dose.

Après la réalisation d'une méta-analyse, les SEP incluait les manifestations suivantes : parkinsonisme (incluant hypersécrétion salivaire, raideur musculo-squelettique, parkinsonisme, salivation, rigidité en 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), acathisie (incluant acathisie, agitation, 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, crises oculogyres, paralysie de la langue, spasme facial, laryngospasme, myotonie, opisthotonos, spasme oropharyngé, pleurothotonos, spasme de la langue et trismus) et tremblements. Il est à noter qu'un spectre plus large de symptômes sont inclus et n'ont pas nécessairement une origine extrapyramidale.

Prise de poids

Au cours d'études cliniques traitant de la schizophrénie, les proportions de sujets répondant au critère de prise de poids de $\geq 7\%$ de poids corporel ont été comparées, ce qui a indiqué une incidence similaire de la prise de poids pour la palipéridone aux doses de 3 mg et 6 mg et pour le placebo, et une incidence plus élevée de la prise de poids pour la palipéridone aux doses de 9 mg et 12 mg par comparaison au placebo.

Au cours d'études cliniques traitant du trouble schizo-affectif, un pourcentage plus élevé de sujets traités par palipéridone (5 %) présentait une prise de poids $\geq 7\%$ par rapport aux sujets sous placebo (1 %). Au cours de l'étude ayant examiné deux groupes de dose (voir rubrique 5.1), la prise de poids $\geq 7\%$ était de 3 % dans le groupe recevant la dose plus faible (3 à 6 mg), de 7 % dans le groupe recevant la dose plus élevée (9 à 12 mg) et de 1 % dans le groupe placebo.

Hyperprolactinémie

Au cours d'études cliniques traitant de la schizophrénie, des augmentations des taux sériques de prolactine étaient observées avec la palipéridone chez 67 % des sujets. Des effets indésirables pouvant indiquer une augmentation des taux de prolactine (p. ex. aménorrhée, galactorrhée, troubles menstruels, gynécomastie) ont été globalement signalés chez 2 % des sujets. Les augmentations maximales moyennes des concentrations sériques de prolactine étaient généralement observées au Jour 15 du traitement mais restaient supérieures aux valeurs initiales à la fin de l'étude.

Effets de classe

Un allongement de l'intervalle QT, des arythmies ventriculaires (fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire), un décès soudain inexplicé, un arrêt cardiaque et des *torsades de pointes* peuvent survenir avec les antipsychotiques. Des cas de thromboembolie veineuse, y compris des cas d'embolie

pulmonaire et des cas de thrombose veineuse profonde, ont été signalés avec les antipsychotiques – selon une fréquence indéterminée.

La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone. Le profil de sécurité de la rispéridone peut être pertinent.

Patients âgés

Au cours d'une étude réalisée chez des sujets âgés atteints de schizophrénie, le profil de sécurité était similaire à celui observé chez des sujets non âgés. La palipéridone n'a pas été étudiée chez les sujets âgés atteints de démence. Au cours d'études cliniques réalisées avec certains autres antipsychotiques atypiques, une augmentation des risques de décès et d'accidents vasculaires cérébraux a été mentionnée (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Résumé du profil de sécurité

Au cours d'une étude à court terme et deux études à plus long terme réalisées avec la palipéridone en comprimés à libération prolongée chez des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de schizophrénie, le profil de sécurité général était similaire à celui observé chez les adultes. Au sein de la population totale pour ces études des adolescents atteints de schizophrénie (âgés de 12 ans et plus, N=545) exposés à la palipéridone, la fréquence et le type des effets indésirables étaient similaires à ceux observés chez les adultes, à l'exception des EI suivants qui ont été signalés plus fréquemment chez les adolescents que chez les adultes sous palipéridone (et plus fréquemment que chez les patients sous placebo) : la sédation/somnolence, le parkinsonisme, la prise de poids, l'infection des voies respiratoires supérieures, l'acathisie et les tremblements étaient très fréquents ($\geq 1/10$) chez les adolescents ; les douleurs abdominales, la galactorrhée, la gynécomastie, l'acné, la dysarthrie, la gastroentérite, l'épistaxis, l'infection auriculaire, l'augmentation des taux sanguins de triglycérides et les vertiges étaient fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) chez les adolescents.

Symptômes extrapyramidaux (SEP)

Au cours de l'étude à court terme contrôlée par placebo réalisée à dose fixe chez des adolescents, l'incidence des SEP était plus élevée qu'avec le placebo, pour toutes les doses de palipéridone, avec une fréquence plus élevée aux doses plus élevées. Au cours de toutes les études réalisées chez des adolescents, les SEP étaient plus fréquents chez les adolescents que chez les adultes pour chaque dose de palipéridone.

Prise de poids

Au cours de l'étude à court terme contrôlée par placebo réalisée à dose fixe chez des adolescents, le pourcentage de sujets ayant présenté une prise de poids ≥ 7 % était plus élevé chez les sujets traités par palipéridone (6 à 19 % en fonction de la dose) que chez les sujets ayant reçu le placebo (2 %). Aucune relation dose-effet évidente n'a été constatée. Au cours de l'étude à long terme de 2 ans, les sujets ayant été exposés à la palipéridone pendant les études réalisées en double aveugle et en ouvert présentaient une prise de poids modérée (4,9 kg).

Chez les adolescents, la prise de poids doit être évaluée par rapport à celle attendue dans le cadre d'une croissance normale.

Prolactine

Au cours de l'étude en ouvert réalisée pendant une durée allant jusqu'à 2 ans avec la palipéridone chez des adolescents atteints de schizophrénie, l'incidence d'une élévation des taux sériques de prolactine était de 48 % chez les femmes et de 60 % chez les hommes. Les effets indésirables pouvant indiquer

une augmentation des taux de prolactine (p. ex. aménorrhée, galactorrhée, troubles menstruels, gynécomastie) ont été globalement signalés chez 9,3 % 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – www.afmps.be - Division Vigilance - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

En général, les signes et symptômes prévus sont ceux résultant d'une exagération des effets pharmacologiques connus de la palipéridone, c.-à-d. : somnolence et sédation, tachycardie et hypotension, allongement de l'intervalle QT et symptômes extrapyramidaux. Des torsades de pointes et une fibrillation ventriculaire sont survenues au cours d'un surdosage. En cas de surdosage aigu, l'implication possible de plusieurs médicaments doit être envisagée.

La formulation à libération prolongée du produit doit être prise en compte au cours de l'évaluation des besoins thérapeutiques et du rétablissement du patient. Il n'existe aucun antidote spécifique à la palipéridone. Des mesures générales de maintien des fonctions vitales doivent être appliquées. Établir et maintenir la perméabilité des voies respiratoires et assurer une oxygénation et une ventilation adéquates. La surveillance cardiovasculaire doit débuter immédiatement et doit inclure une surveillance électrocardiographique continue en vue de détecter les éventuelles arythmies. L'hypotension et le collapsus circulatoire doivent être traités par la prise des mesures adéquates, à savoir la perfusion intraveineuse de fluides et/ou l'administration d'agents sympathomimétiques. L'administration concomitante de charbon actif et d'un laxatif doit être envisagée. En cas de symptômes extrapyramidaux sévères, des agents anticholinergiques doivent être administrés. Une supervision rigoureuse et une surveillance étroite doivent se poursuivre jusqu'au rétablissement du patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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

Mécanisme d'action

La palipéridone est un agent bloquant sélectif des effets des monoamines, dont les propriétés pharmacologiques sont différentes de celles des neuroleptiques conventionnels. La palipéridone se lie fortement aux récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ et dopaminergiques D₂. La palipéridone bloque également les récepteurs alpha₁-adrénergiques et, dans une moindre mesure, les récepteurs histaminergiques H₁ et alpha₂-adrénergiques. L'activité pharmacologique des énantiomères (+) et (-) de la palipéridone est qualitativement et quantitativement similaire.

La palipéridone ne se lie pas aux récepteurs cholinergiques. Même si la palipéridone est un antagoniste D₂ puissant, que l'on pense capable de soulager les symptômes positifs de la schizophrénie, elle induit moins de catalepsie et altère moins les fonctions motrices que les neuroleptiques conventionnels.

L'antagonisme sérotoninergique dominant central peut réduire la tendance de la palipéridone à induire des effets indésirables extrapyramidaux.

Efficacité clinique

Schizophrénie

L'efficacité de la palipéridone dans le traitement de la schizophrénie a été établie au cours de trois études multicentriques, contrôlées par placebo, réalisées en double aveugle pendant 6 semaines chez des sujets répondant aux critères de schizophrénie du DSM-IV. Les doses de palipéridone, qui étaient différentes pour les trois études, étaient comprises de 3 à 15 mg une fois par jour. Le critère d'évaluation primaire d'efficacité était défini comme étant une diminution des scores totaux obtenus à l'échelle PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*, échelle des symptômes positifs et négatifs), comme l'indique le tableau suivant. L'échelle PANSS est un inventaire validé à items multiples 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 de palipéridone testées se sont différenciées du placebo au jour 4 ($p < 0,05$). Les critères d'évaluation secondaires prédéfinis incluaient l'échelle PSP (*Personal and Social Performance*, performance personnelle et sociale) et l'échelle CGI-S (*Clinical Global Impression-Severity*, impression clinique globale de la sévérité). Au cours des trois études, la palipéridone était supérieure au placebo en ce qui concerne les scores obtenus aux échelles PSP et CGI-S. L'efficacité a également été évaluée en calculant la réponse au traitement (définie comme étant une diminution du score total obtenu à l'échelle PANSS ≥ 30 %) en tant que critère d'évaluation secondaire.

Études sur la schizophrénie : Score total obtenu à l'échelle PANSS (<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>) pour la schizophrénie – Variation de l'état initial à la dernière évaluation/dernière observation rapportée (LOCF) pour les études R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 et R076477-SCH-305 : analyse en intention de traiter					
	Placebo	Palipéridone 3 mg	Palipéridone 6 mg	Palipéridone 9 mg	Palipéridone 12 mg
R076477-SCH-303	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Valeur moyenne à l'état initial (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 p (contre 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)
R076477-SCH-304	(N=105)		(N=111)		(N=111)
Valeur moyenne à l'état initial (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 p (contre placebo)			0,006		<0,001
Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
R076477-SCH-305	(N=120)	(N=123)		(N=123)	
Valeur moyenne à l'état initial (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 p (contre placebo)		<0,001		<0,001	
Diff. des moyennes des					

moindres carrés (ES)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	
Note : Une variation négative du score indique une amélioration. Au cours des 3 études, un témoin actif (olanzapine à une dose de 10 mg) était utilisé. LOCF = <i>last observation carried forward</i> , dernière observation rapportée. La version 1-7 de l'échelle 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 quotidienne maximale recommandée de 12 mg.					

Études sur la schizophrénie : Proportion des sujets présentant une réponse au moment de la dernière évaluation/LOCF					
Études R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 et R076477-SCH-305 : analyse en intention de traiter					
	Placebo	Palipéridone 3 mg	Palipéridone 6 mg	Palipéridone 9 mg	Palipéridone 12 mg
R076477-SCH-303					
N	126		123	122	129
Répondeurs, n (%)	38 (30,2)		69 (56,1)	62 (50,8)	79 (61,2)
Non-répondeurs, n (%)	88 (69,8)		54 (43,9)	60 (49,2)	50 (38,8)
Valeur p (contre placebo)	--		<0,001	0,001	<0,001
R076477-SCH-304					
N	105		110		111
Répondeurs, n (%)	36 (34,3)		55 (50,0)		57 (51,4)
Non-répondeurs, n (%)	69 (65,7)		55 (50,0)		54 (48,6)
Valeur p (contre placebo)	--		0,025		0,012
R076477-SCH-305					
N	120	123		123	
Répondeurs, n (%)	22 (18,3)	49 (39,8)		56 (45,5)	
Non-répondeurs, n (%)	98 (81,7)	74 (60,2)		67 (54,5)	
Valeur p (contre placebo)	--	0,001		<0,001	

Au cours d'une étude à long terme conçue pour évaluer le maintien de l'effet, la palipéridone était significativement plus efficace que le placebo pour maintenir le contrôle des symptômes et retarder la survenue des rechutes de schizophrénie. Après avoir été traités pendant 6 semaines pour un épisode aigu et stabilisés pendant une période supplémentaire de 8 semaines à l'aide d'un traitement par palipéridone (doses comprises entre 3 et 15 mg une fois par jour), les patients étaient ensuite randomisés en double aveugle pour poursuivre le traitement par palipéridone ou par le placebo jusqu'à la survenue d'une rechute des symptômes de schizophrénie. L'étude a été arrêtée prématurément pour des raisons d'efficacité en indiquant un délai de survenue des rechutes significativement plus long chez les patients traités par palipéridone, par comparaison au placebo ($p=0,0053$).

Trouble schizo-affectif

L'efficacité de la palipéridone dans le traitement aigu des symptômes psychotiques ou maniaques du trouble schizo-affectif a été établie au cours de deux études de six semaines contrôlées par placebo réalisées chez des patients adultes non âgés. Les sujets inclus dans l'étude 1) répondaient aux critères de trouble schizo-affectif du DSM-IV, comme le confirmait l'entrevue clinique structurée pour les troubles du DSM-IV, 2) présentaient un score total d'au moins 60 à l'échelle PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*, échelle des symptômes positifs et négatifs), et 3) présentaient d'importants symptômes thymiques, confirmés par un score d'au moins 16 à l'échelle YMRS (*Young Mania Rating Scale*, échelle d'évaluation de la manie de Young) et/ou à l'échelle HAM-D21 (*Hamilton Depression Rating Scale 21*, échelle d'évaluation de la dépression à 21 items de Hamilton). La population étudiée incluait des sujets

atteints d'un trouble schizo-affectif de type bipolaire et dépressif. Au cours de l'une de ces études, l'efficacité a été évaluée chez 211 sujets ayant reçu des doses flexibles de palipéridone (3-12 mg une fois par jour). Au cours de l'autre étude, l'efficacité a été évaluée chez 203 sujets ayant reçu l'une des deux doses de palipéridone : 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. Les deux études incluaient des sujets ayant reçu la palipéridone en monothérapie ou en association avec des stabilisateurs de l'humeur et/ou des antidépresseurs. L'administration s'effectuait le matin, indépendamment des repas. L'efficacité a été évaluée en utilisant l'échelle PANSS.

L'efficacité à 6 semaines, évaluée au moyen de l'échelle PANSS, était supérieure à celle du placebo dans le groupe traité par palipéridone au cours de l'étude à dose flexible (doses comprises entre 3 et 12 mg/jour, dose modale moyenne de 8,6 mg/jour) et dans le groupe ayant reçu la dose plus élevée de palipéridone au cours de l'étude à 2 doses (12 mg/jour avec la possibilité de réduire à 9 mg/jour). Dans le groupe ayant reçu la dose plus faible au cours de l'étude à 2 doses (6 mg/jour avec la possibilité de réduire à 3 mg/jour), l'efficacité de la palipéridone n'était pas significativement différente de celle du placebo, selon une évaluation utilisant l'échelle PANSS. Seulement quelques sujets ont reçu la dose de 3 mg au cours des deux études et l'efficacité de cette dose n'a pas pu être établie. Une amélioration statistiquement supérieure des symptômes maniaques, évaluée au moyen de l'échelle YMRS (échelle d'efficacité secondaire), a été observée chez les patients de l'étude à dose flexible et chez les patients ayant reçu la dose plus élevée de palipéridone au cours de la seconde étude.

D'après les résultats des deux études réunies (méta-analyse des données des études), la palipéridone améliorait les symptômes psychotiques et maniaques du trouble schizo-affectif à la fin de l'étude, par rapport au placebo, lorsqu'on l'administrait en monothérapie ou en association avec des stabilisateurs de l'humeur et/ou des antidépresseurs. Néanmoins, globalement, l'effet observé en monothérapie, évalué au moyen des échelles PANSS et YMRS, était plus important que celui observé en cas d'administration concomitante de stabilisateurs de l'humeur et/ou d'antidépresseurs. De plus, au sein de la population totale pour les deux études réunies, la palipéridone n'était pas efficace sur les symptômes psychotiques chez les patients recevant un traitement concomitant par des stabilisateurs de l'humeur et/ou des antidépresseurs, mais la taille de cette population était faible (30 réponders dans le groupe ayant reçu la palipéridone et 20 réponders dans le groupe ayant reçu le placebo). De plus, dans la population ITT de l'étude SCA-3001, l'efficacité sur les symptômes psychotiques, mesurée au moyen de l'échelle PANSS, était clairement moins élevée et n'atteignait pas le seuil de signification statistique chez les patients recevant un traitement concomitant par des stabilisateurs de l'humeur et/ou des antidépresseurs. L'efficacité de la palipéridone sur les symptômes dépressifs n'a pas été établie au cours de ces études mais a été démontrée au cours d'une étude à long terme réalisée avec la formulation injectable à longue durée d'action de palipéridone (décrite plus loin dans cette rubrique).

L'examen des sous-groupes de population n'a révélé aucun élément indiquant une 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 étant une diminution $\geq 30\%$ du score total obtenu à l'échelle PANSS et un score ≤ 2 à l'échelle CGI-C) en tant que critère d'évaluation secondaire.

Études sur le trouble schizo-affectif : Paramètre d'efficacité primaire, variation du score total obtenu à l'échelle PANSS par rapport à l'état initial au cours des études R076477-SCA-3001 et R076477-SCA-3002 : analyse en intention de traiter				
	Placebo	Palipéridone Dose plus faible (3-6 mg)	Palipéridone Dose plus élevée (9-12 mg)	Palipéridone Dose flexible (3-12 mg)

R076477-SCA-3001	(N=107)	(N=105)	(N=98)	
Valeur moyenne à l'état initial (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 p (contre placebo)		0,187	0,003	
Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)		-3,6 (2,7)	-8,3 (2,8)	
R076477-SCA-3002	(N=93)			(N=211)
Valeur moyenne à l'état initial (ET)	91,7 (12,1)			92,3 (13,5)
Variation moyenne (ET)	-10,8 (18,7)			-20,0 (20,23)
Valeur p (contre placebo)				<0,001
Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)				-13,5 (2,63)

Note : Une variation négative du score indique une amélioration. LOCF = *last observation carried forward*, dernière observation rapportée.

Études sur le trouble schizo-affectif : Paramètre d'efficacité secondaire, proportion des sujets présentant une réponse au moment de la dernière évaluation/LOCF : études R076477-SCA-3001 et R076477-SCA-3002 : analyse en intention de traiter				
	Placebo	Palipéridone Dose plus faible (3-6 mg)	Palipéridone Dose plus élevée (9-12 mg)	Palipéridone Dose flexible (3-12 mg)
R076477-SCA-3001				
N	107	104	98	
Répondeurs, n (%)	43 (40,2)	59 (56,7)	61 (62,2)	
Non-répondeurs, n (%)	64 (59,8)	45 (43,3)	37 (37,8)	
Valeur p (contre placebo)	--	0,008	0,001	
R076477-SCA-3002				
N	93			210
Répondeurs, n (%)	26 (28,0)			85 (40,5)
Non-répondeurs, n (%)	67 (72,0)			125 (59,5)
Valeur p (contre placebo)	--			0,046

Réponse définie comme étant une diminution $\geq 30\%$ par rapport à l'état initial du score total obtenu à l'échelle PANSS et un score ≤ 2 à l'échelle CGI-C

Au cours d'une étude à long terme conçue pour évaluer le maintien de l'effet, la formulation injectable à longue durée d'action de palipéridone était significativement plus efficace que le placebo pour maintenir le contrôle des symptômes et retarder la survenue des rechutes de symptômes psychotiques, maniaques et dépressifs du trouble schizo-affectif. Après avoir été efficacement traités pour un épisode psychotique

ou thymique aigu pendant 13 semaines et stabilisés pendant une durée supplémentaire de 12 semaines avec la formulation injectable à longue durée d'action de palipéridone (doses comprises entre 50 et 150 mg), les patients étaient ensuite randomisés en double aveugle pour une période d'étude de prévention des rechutes d'une durée de 15 mois, pour poursuivre le traitement par la formulation injectable à longue durée d'action de palipéridone ou par le placebo jusqu'à la survenue d'une rechute des symptômes schizo-affectifs. L'étude a révélé un délai de survenue d'une rechute significativement plus long chez les patients traités par la formulation injectable à longue durée d'action de palipéridone, par rapport au placebo ($p < 0,001$).

Population pédiatrique

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

L'efficacité de la palipéridone dans le traitement de la schizophrénie chez les adolescents âgés de 12 à 14 ans n'a pas été établie.

L'efficacité de la palipéridone chez les adolescents atteints de schizophrénie (palipéridone N = 149, placebo N = 51) a été évaluée au cours d'une étude de 6 semaines, randomisée, contrôlée par placebo, réalisée en double aveugle en utilisant des doses fixes ajustées en fonction du poids, avec un intervalle de doses comprises entre 1,5 mg/jour à 12 mg/jour. Les sujets étaient âgés de 12 à 17 ans et répondaient aux critères de schizophrénie du DSM-IV. L'efficacité était évaluée en utilisant l'échelle PANSS. L'étude a démontré l'efficacité de la palipéridone dans le groupe des adolescents atteints de schizophrénie ayant reçu la dose intermédiaire. Secondairement, l'analyse des doses a démontré l'efficacité des doses de 3 mg, 6 mg et 12 mg administrées en une prise par jour.

Étude réalisée chez des adolescents atteints de schizophrénie : R076477-PSZ-3001 : analyse en intention de traiter, étude de 6 semaines, à dose fixe, contrôlée par placebo. Variation par rapport à l'état initial au moment de la dernière évaluation/LOCF.				
	Placebo N=51	Palipéridone Dose faible 1,5 mg N=54	Palipéridone Dose intermédiaire 3 ou 6 mg* N=48	Palipéridone Dose élevée 6 ou 12 mg** N=47
Variation du score à l'échelle PANSS				
Valeur moyenne à l'état initial (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 p (contre 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)
Analyse des répondeurs				
Répondeurs, n (%)	17 (33,3)	21 (38,9)	31 (64,6)	24 (51,1)
Non-répondeurs, n (%)	34 (66,7)	33 (61,1)	17 (35,4)	23 (48,9)
Valeur p (contre placebo)		0,479	0,001	0,043

Réponse définie comme étant une diminution ≥ 20 % par rapport à l'état initial du score total obtenu à l'échelle PANSS

Note : Une variation négative du score indique une amélioration. LOCF = *last observation carried forward*, dernière observation rapportée.

- * Groupe ayant reçu la dose intermédiaire : 3 mg pour les sujets ayant un poids < 51 kg, 6 mg pour les sujets ayant un poids ≥ 51 kg
- ** Groupe ayant reçu la dose élevée : 6 mg pour les sujets ayant un poids < 51 kg, 12 mg pour les sujets ayant un poids ≥ 51 kg

L'efficacité de la palipéridone administrée à une dose flexible comprise entre 3 mg/jour et 9 mg/jour chez des patients adolescents (âgés de 12 ans et plus) atteints de schizophrénie (palipéridone N = 112, aripiprazole N = 114) a également été évaluée au cours d'une étude randomisée, réalisée en double aveugle et contrôlée par témoin actif, ayant inclus une phase de traitement aigu de 8 semaines réalisée en double aveugle et une phase de traitement d'entretien de 18 semaines réalisée en double aveugle. Les variations du score total obtenu à l'échelle PANSS, de l'état initial aux semaines 8 et 26, étaient numériquement similaires entre les groupes de traitement par la palipéridone et l'aripiprazole. De plus, la différence au niveau du pourcentage de patients ayant présenté une amélioration ≥ 20 % du score total obtenu à l'échelle PANSS à la semaine 26 était numériquement similaire entre les deux groupes de traitement.

Étude réalisée chez des adolescents atteints de schizophrénie : R076477-PSZ-3003 : analyse en intention de traitement, étude de 26 semaines, à dose flexible, contrôlée par témoin actif. Variation par rapport à l'état initial au moment de la dernière évaluation/LOCF.		
	Palipéridone 3-9 mg N=112	Aripiprazole 5-15 mg N=114
Variation du score à l'échelle PANSS, évaluation à 8 semaines, à la fin du traitement aigu		
Valeur moyenne à l'état initial (ET)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Variation moyenne (ET)	-19,3 (13,80)	-19,8 (14,56)
Valeur p (contre aripiprazole)	0,935	
Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)	0,1 (1,83)	
Variation du score à l'échelle PANSS, dernière évaluation à 26 semaines		
Valeur moyenne à l'état initial (ET)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Variation moyenne (ET)	-25,6 (16,88)	-26,8 (18,82)
Valeur p (contre aripiprazole)	0,877	
Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)	-0,3 (2,20)	
Analyse des répondeurs, dernière évaluation à 26 semaines		
Répondeurs, n (%)	86 (76,8)	93 (81,6)
Non-répondeurs, n (%)	26 (23,2)	21 (18,4)
Valeur p (contre aripiprazole)	0,444	

Réponse définie comme étant une diminution ≥ 20 % par rapport à l'état initial du score total obtenu à l'échelle

PANSS

Note : Une variation négative du score indique une amélioration. LOCF = *last observation carried forward*, dernière observation rapportée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après son administration, la pharmacocinétique de la palipéridone est proportionnelle à la dose dans l'intervalle des doses disponibles.

Absorption

Après l'administration d'une dose unique, la palipéridone présente un taux de libération progressivement croissant, ce qui permet d'atteindre progressivement les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) dans un délai d'environ 24 heures après l'administration. En cas d'administration unique quotidienne de palipéridone, les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 4 à 5 jours suivant l'administration chez la plupart des sujets.

La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone. Les caractéristiques de libération des comprimés à libération prolongée de palipéridone entraînent des fluctuations minimales entre les concentrations maximales et minimales, par rapport à celles survenant avec la rispéridone à libération immédiate (index de fluctuation de 38 % contre 125 %).

Après son administration, la biodisponibilité orale absolue de la palipéridone est de 28 % (IC à 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 à 60 %, par rapport à une administration à jeûn.

Distribution

La palipéridone se distribue rapidement. Le volume de distribution apparent est de 487 L. Le taux de liaison de la palipéridone aux protéines plasmatiques est de 74 %. Elle se lie principalement à l' α_1 -glycoprotéine acide et à l'albumine.

Biotransformation et élimination

Une semaine après l'administration orale d'une dose unique de 1 mg de ^{14}C -palipéridone à libération immédiate, 59 % de la dose était excrétée sous forme inchangée dans les urines, indiquant que la palipéridone ne subit pas un métabolisme hépatique important. Environ 80 % de la radioactivité administrée était retrouvée dans l'urine et 11 % dans les selles. Quatre voies métaboliques ont été identifiées *in vivo* mais aucune de ces voies ne concernait plus de 6,5 % de la dose : désalkylation, hydroxylation, déshydrogénation et coupure du noyau benzisoxazole. Même si les études *in vitro* indiquent un rôle du CYP2D6 et du CYP3A4 dans le métabolisme de la palipéridone, aucune donnée *in vivo* n'indique que ces isoenzymes jouent un rôle significatif dans le métabolisme de la palipéridone. Des analyses de pharmacocinétique de population n'ont indiqué aucune différence au niveau de la clairance apparente de la palipéridone après son administration à des métaboliseurs rapides et lents des substrats du CYP2D6. Des études *in vitro* réalisées sur des microsomes hépatiques humains ont révélé que la palipéridone n'inhibe pas de manière importante le métabolisme des substances actives métabolisées par les isoenzymes du cytochrome P450, notamment CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 et CYP3A5. La demi-vie d'élimination terminale de la palipéridone est d'environ 23 heures.

Des études *in vitro* ont révélé que la palipéridone est un substrat de la P-gp et un faible inhibiteur de la P-gp aux concentrations élevées. Aucune donnée *in vivo* n'est disponible et la signification clinique de ces observations est inconnue.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

La palipéridone ne subit pas un métabolisme hépatique important. Au cours d'une étude réalisée chez des sujets ayant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), les concentrations plasmatiques de palipéridone libre étaient similaires à celles observées chez les sujets sains. Aucune donnée n'est disponible chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

Insuffisance rénale

L'élimination de la palipéridone diminuait en cas d'altération de la fonction rénale. La clairance totale de la palipéridone était réduite chez les sujets ayant une altération de la fonction rénale, de 32 % en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] = 50 à < 80 mL/min), de 64 % en cas d'insuffisance rénale modérée (ClCr = 30 à < 50 mL/min) et de 71 % en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr ≤ 30 mL/min). La demi-vie moyenne d'élimination terminale de la palipéridone était de 24, 40 et 51 heures chez les sujets ayant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère, respectivement, alors qu'elle était de 23 heures chez les sujets ayant une fonction rénale normale (ClCr ≥ 80 mL/min).

Patients âgés

Les données d'une étude de pharmacocinétique réalisée chez des sujets âgés (≥ 65 ans, n = 26) ont indiqué qu'après son administration, la clairance apparente à l'état d'équilibre de la palipéridone était 20 % plus faible que celle des sujets adultes (âgés de 18 à 45 ans, n = 28). Cependant, aucun effet significatif de l'âge n'a été constaté au cours de l'analyse de pharmacocinétique de population réalisée chez des sujets atteints de schizophrénie après correction des réductions de la ClCr liées à l'âge.

Adolescents

L'exposition systémique à la palipéridone chez les adolescents (âgés de 15 ans et plus) était comparable à celle observée chez les adultes. Chez les adolescents ayant un poids < 51 kg, une exposition 23 % plus élevée était observée par rapport aux adolescents ayant un poids ≥ 51 kg. L'âge seul n'avait aucune influence sur l'exposition à la palipéridone.

Origine ethnique

L'analyse de pharmacocinétique de population n'a mis en évidence aucune différence liée à l'origine ethnique au niveau de la pharmacocinétique de la palipéridone après son administration.

Sexe

Après son administration, la clairance apparente de la palipéridone est environ 19 % plus faible chez les femmes que chez les hommes. Cette différence s'explique largement par les différences existant entre les hommes et les femmes au niveau de la masse corporelle maigre et de la clairance de la créatinine.

Statut tabagique

Des études *in vitro* utilisant des enzymes hépatiques humains ont révélé que la palipéridone n'est pas un substrat pour le CYP1A2 ; le tabagisme ne devrait donc avoir aucun effet sur la pharmacocinétique de la palipéridone. Une analyse de pharmacocinétique de population a indiqué une exposition à la palipéridone légèrement plus faible chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. Il est néanmoins peu probable que cette différence soit cliniquement significative.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité en administration répétée réalisées avec la palipéridone chez le rat et le chien ont principalement révélé des effets pharmacologiques tels qu'une sédation et effets liés à la prolactine sur les glandes mammaires et l'appareil génital. La palipéridone n'était pas tératogène chez le rat et le lapin. Au cours d'études de reproduction réalisées chez le rat avec la rispéridone, qui subit une conversion importante en palipéridone chez le rat et l'être humain, une réduction du poids de naissance et de la survie des jeunes a été observée. D'autres antagonistes dopaminergiques, lorsqu'ils étaient administrés à des animaux gravides, ont induit des effets négatifs sur l'apprentissage et le développement moteur des jeunes. La palipéridone n'était pas génotoxique au cours d'une batterie de tests. Au cours d'études de carcinogenèse orale réalisées avec la rispéridone chez le rat et la souris, une augmentation de la fréquence des adénomes hypophysaires (souris), des adénomes du pancréas endocrine (rat) et des adénomes de la glande mammaire (chez les deux espèces) a été observée. Ces tumeurs peuvent être associées à un effet antagoniste prolongé sur les récepteurs dopaminergiques D₂ et à une hyperprolactinémie. On ignore si l'observation de ces tumeurs chez les rongeurs est pertinente en termes de risque pour l'être humain.

Au cours d'une étude de toxicité juvénile réalisée durant 7 semaines chez de jeunes rats ayant reçu des doses orales de palipéridone allant jusqu'à 2,5 mg/kg/jour, ce qui équivaut à une exposition plus ou moins égale à l'exposition clinique selon l'ASC, aucun effet n'a été observé sur la croissance, la maturation sexuelle et les capacités de reproduction des animaux. La palipéridone n'a pas altéré le développement neurocomportemental des mâles à des doses allant jusqu'à 2,5 mg/kg/jour. L'administration d'une dose de 2,5 mg/kg/jour a induit un effet sur l'apprentissage et la mémoire chez les femelles. Cet effet n'était pas observé après l'arrêt du traitement. Au cours d'une étude de toxicité juvénile réalisée durant 40 semaines chez de jeunes chiens avec des doses orales de rispéridone (qui subit un métabolisme important 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 d'une exposition équivalant à 3 fois l'exposition clinique selon l'ASC.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Macrogol
Butylhydroxytoluène
Povidone
Chlorure de sodium
Cellulose microcristalline
Stéarate de magnésium
Oxyde de fer rouge (E172)
Hydroxypropylcellulose
Acétate de cellulose

Pelliculage du comprimé

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Talc

Propylène glycol

Oxyde de fer jaune (E172) – *uniquement pour les comprimés de 6 mg*

Oxyde de fer rouge (E172) – *uniquement pour les comprimés de 9 mg*

Encre d'impression

Gomme laque

Oxyde de fer noir (E172)

Propylène glycol

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette unidose perforée (OPA/Alu/PVC//Alu) : 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 98x1, 112x1 et 196x1 comprimés à libération prolongée, dans une boîte.

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 MARCHE

Teva BV

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

3 mg: BE529751

6 mg: BE529760

9 mg: BE529777

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 04/05/2018

Date de renouvellement de l'autorisation : 10/05/2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 11/2024

Date d'approbation du texte : 11/2025