

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Paliperidone EG 25 mg suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

Paliperidone EG 50 mg suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

Paliperidone EG 75 mg suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

Paliperidone EG 100 mg suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

Paliperidone EG 150 mg suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

[Pack d'instauration du traitement :]

Paliperidone EG 150 mg + EG 100 mg suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

25 mg en suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient du palmitate de palipéridone équivalent à 25 mg de palipéridone.

50 mg en suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient du palmitate de palipéridone équivalent à 50 mg de palipéridone.

75 mg en suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient du palmitate de palipéridone équivalent à 75 mg de palipéridone.

100 mg en suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient du palmitate de palipéridone équivalent à 100 mg de palipéridone.

150 mg en suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient du palmitate de palipéridone équivalent à 150 mg de palipéridone.

[Pack d'instauration du traitement :]

100 mg en suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient du palmitate de palipéridone équivalent à 100 mg de palipéridone.

150 mg en suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient du palmitate de palipéridone équivalent à 150 mg de palipéridone.

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie.

La suspension est de couleur blanche à blanc cassé. La suspension a un pH neutre (environ 7,0) et une osmolalité de 280 à 310 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Paliperidone EG est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés par la palipéridone ou la rispéridone.

Chez des patients adultes sélectionnés atteints de schizophrénie et ayant précédemment répondu à la forme orale de palipéridone ou de rispéridone, Paliperidone EG peut être utilisé sans stabilisation préalable par un traitement oral si les symptômes psychotiques sont légers à modérés et si un traitement

injectable à action prolongée est nécessaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

L'instauration recommandée du traitement par Paliperidone EG consiste en une dose de 150 mg au jour 1 du traitement et de 100 mg une semaine plus tard (jour 8), les deux doses étant administrées dans le muscle deltoïde afin d'atteindre rapidement des concentrations thérapeutiques (voir rubrique 5.2). La troisième dose doit être administrée un mois après la deuxième dose d'instauration. La dose d'entretien mensuelle recommandée est de 75 mg ; certains patients peuvent tirer bénéfice de doses plus faibles ou plus élevées dans l'intervalle recommandé, allant de 25 à 150 mg, en fonction de la tolérance individuelle du patient et/ou de l'efficacité. Les patients en surpoids ou obèses peuvent avoir besoin de doses comprises dans l'intervalle supérieur (voir rubrique 5.2). Après la seconde dose d'instauration, les doses d'entretien mensuelles peuvent être administrées soit dans le muscle deltoïde soit dans le muscle fessier.

Un ajustement de la dose d'entretien peut être effectué mensuellement. Lors des ajustements de dose, les propriétés de libération prolongée de Paliperidone EG doivent être prises en compte (voir rubrique 5.2), car l'effet complet des doses d'entretien peut ne pas être manifeste avant plusieurs mois.

Substitution de la palipéridone orale à libération prolongée ou de la rispéridone orale par Paliperidone EG

Paliperidone EG doit être instauré comme décrit au début de la rubrique 4.2 ci-dessus. Lors du traitement d'entretien mensuel par Paliperidone EG, les patients précédemment stabilisés sous différentes doses de comprimés de palipéridone à libération prolongée peuvent atteindre une exposition similaire à l'état d'équilibre de la palipéridone par injection. Les doses d'entretien nécessaires de Paliperidone EG pour atteindre une exposition similaire à l'état d'équilibre sont indiquées comme suit :

Doses de comprimés de palipéridone à libération prolongée et de Paliperidone EG nécessaires pour atteindre une exposition similaire à la palipéridone à l'état d'équilibre pendant le traitement d'entretien	
Dose précédente de palipéridone sous forme de comprimé à libération prolongée	Injection de Paliperidone EG
3 mg par jour	25-50 mg par mois
6 mg par jour	75 mg par mois
9 mg par jour	100 mg par mois
12 mg par jour	150 mg par mois

La palipéridone orale ou la rispéridone orale précédemment administrée peut être arrêtée au moment de l'instauration du traitement par Paliperidone EG. Certains patients peuvent tirer bénéfice d'un retrait progressif. Certains patients substituant de plus fortes doses orales de palipéridone (par exemple, 9 à 12 mg par jour) par des injections de Paliperidone EG dans le fessier peuvent être soumis à une exposition plasmatique plus faible au cours des 6 premiers mois suivant la substitution. Par conséquent, une autre option à envisager serait d'administrer les injections dans le deltoïde pendant les 6 premiers mois.

Substitution de l'injection de rispéridone à action prolongée par Paliperidone EG

Lors de la substitution de l'injection de rispéridone à action prolongée, instaurer le traitement par Paliperidone EG à la place de l'injection suivante programmée. Paliperidone EG doit ensuite être poursuivi à intervalles mensuels. Le schéma posologique d'instauration en une semaine incluant les injections intramusculaires (jours 1 et 8, respectivement) décrit en rubrique 4.2 ci-dessus n'est pas requis. Les patients précédemment stabilisés par différentes doses de rispéridone injectable à action prolongée peuvent atteindre une exposition à la palipéridone similaire à l'état d'équilibre lors du traitement d'entretien par des doses mensuelles de Paliperidone EG en observant le schéma suivant :

Doses de rispéridone injectable à action prolongée et de Paliperidone EG requises pour atteindre une exposition à la palipéridone similaire à l'état d'équilibre	
Dose précédente de rispéridone injectable à action prolongée	Injection de Paliperidone EG
25 mg toutes les 2 semaines	50 mg par mois
37,5 mg toutes les 2 semaines	75 mg par mois
50 mg toutes les 2 semaines	100 mg par mois

L'arrêt des médicaments antipsychotiques doit se faire conformément aux informations de prescription associées. Si Paliperidone EG est arrêté, ses propriétés de libération prolongée doivent être prises en compte. La nécessité de poursuivre la prise préexistante d'un médicament contre les symptômes extrapyramidaux (SEP) doit être réévaluée périodiquement.

Dose manquées

Éviter les doses manquées

Il est recommandé que la seconde dose d'instauration de Paliperidone EG soit administrée une semaine après la première dose. Afin d'éviter de manquer une dose, les patients peuvent recevoir la seconde dose 4 jours avant ou après l'échéance de la première semaine (jour 8). De même, il est recommandé que la troisième injection et les injections suivantes après le schéma d'instauration soient administrées mensuellement. Pour éviter qu'une dose mensuelle ne soit manquée, les patients peuvent recevoir l'injection jusqu'à 7 jours avant ou après l'échéance mensuelle.

Si la date cible pour la seconde injection de Paliperidone EG (jour 8 $\pm$ 4 jours) est manquée, la recommandation de réinstaurer le traitement dépend de la durée qui s'est écoulée depuis la première injection reçue par le patient.

Seconde dose d'instauration manquée (< 4 semaines après la première injection)

Si moins de 4 semaines se sont écoulées depuis la première injection, le patient doit alors recevoir la seconde injection de 100 mg dans le muscle deltoïde dès que possible. Une troisième injection de 75 mg de Paliperidone EG dans le muscle deltoïde ou le muscle fessier devra être administrée 5 semaines après la première injection (quelle que soit la date de la seconde injection). Par la suite, il faudra poursuivre le cycle mensuel normal des injections dans le muscle deltoïde ou le muscle fessier de doses allant de 25 à 150 mg, en fonction de la tolérance individuelle du patient et/ou de l'efficacité.

Seconde dose d'instauration manquée (4 à 7 semaines après la première injection)

Si 4 à 7 semaines se sont écoulées depuis la première injection de Paliperidone EG, il convient de reprendre le traitement par deux injections de 100 mg de la manière suivante :

1. une injection dans le muscle deltoïde dès que possible
2. une autre injection dans le muscle deltoïde une semaine plus tard
3. reprise du cycle normal mensuel des injections dans le muscle deltoïde ou dans le muscle fessier de doses allant de 25 à 150 mg, en fonction de la tolérance individuelle du patient et/ou de l'efficacité.

Seconde dose d'instauration manquée (> 7 semaines après la première injection)

Si plus de 7 semaines se sont écoulées depuis la première injection de Paliperidone EG, recommencer les administrations comme décrit ci-dessus pour le schéma d'instauration initial recommandé de Paliperidone EG.

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

Après l'instauration, le cycle d'injection de Paliperidone EG recommandé est mensuel. Si moins de 6 semaines se sont écoulées depuis la dernière injection, la dose précédemment stabilisante doit alors être administrée dès que possible, suivie par des injections à intervalles mensuels.

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

Si plus de 6 semaines se sont écoulées depuis la dernière injection de Paliperidone EG, la recommandation est la suivante :

Pour les patients stabilisés par des doses allant de 25 à 100 mg

1. une injection doit se faire dans le muscle deltoïde dès que possible à la même dose que celle par laquelle le patient était précédemment stabilisé.
2. une autre injection dans le muscle deltoïde (même dose) doit suivre une semaine plus tard (jour 8).
3. reprise du cycle normal mensuel des injections dans le muscle deltoïde ou dans le muscle fessier de doses allant de 25 à 150 mg, en fonction de la tolérance individuelle du patient et/ou de l'efficacité.

Pour les patients stabilisés par 150 mg :

1. une injection d'une dose de 100 mg doit se faire dans le muscle deltoïde dès que possible.
2. une autre injection à la dose de 100 mg dans le muscle deltoïde doit suivre une semaine plus tard (jour 8).
3. reprise du cycle normal mensuel des injections dans le muscle deltoïde ou dans le muscle fessier de doses allant de 25 à 150 mg, en fonction de la tolérance individuelle du patient et/ou de l'efficacité.

Dose d'entretien mensuelle manquée (> 6 mois)

Si plus de 6 mois se sont écoulés depuis la dernière injection de Paliperidone EG, recommencer les administrations comme décrit ci-dessus pour le schéma d'instauration initial recommandé de Paliperidone EG.

Populations particulières

Personnes âgées

L'efficacité et la sécurité chez les patients > 65 ans n'ont pas été établies.

En général, la posologie de Paliperidone EG recommandée pour les patients âgés présentant une fonction rénale normale est la même que celle des patients adultes plus jeunes dont la fonction rénale est normale. Toutefois, certains patients âgés pouvant avoir une fonction rénale diminuée, un ajustement posologique peut être nécessaire (voir « Insuffisance rénale » ci-dessous pour les recommandations posologiques chez les patients présentant une insuffisance rénale).

Insuffisance rénale

La palipéridone n'a pas été étudiée de manière systématique chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ≥ 50 à < 80 ml/min), l'instauration recommandée de Paliperidone EG se fera par une dose de 100 mg au jour 1 du traitement et de 75 mg une semaine plus tard, les deux doses étant administrées dans le muscle deltoïde. La dose d'entretien mensuelle recommandée est de 50 mg, dans un intervalle allant de 25 à 100 mg, en fonction de la tolérance individuelle du patient et/ou l'efficacité.

Paliperidone EG n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min) (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

D'après l'expérience acquise avec la palipéridone orale, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. La palipéridone n'ayant pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la prudence est recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la palipéridone chez les enfants et les adolescents < 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Paliperidone EG est destiné à l'administration intramusculaire uniquement. Il ne peut en aucun cas être

administré par une autre voie. Il doit être injecté lentement, en profondeur dans le muscle deltoïde ou fessier. Chaque injection doit être administrée par un professionnel de santé. L'administration doit être effectuée par une injection unique. La dose ne doit pas être scindée en plusieurs injections.

Les doses d'instauration des jours 1 et 8 doivent chacune être administrées dans le muscle deltoïde afin d'atteindre rapidement des concentrations thérapeutiques (voir rubrique 5.2). Après la seconde dose d'instauration, les doses d'entretien mensuelles peuvent être administrées soit dans le muscle deltoïde soit dans le muscle fessier. Un changement du muscle fessier au muscle deltoïde (et vice versa) doit être envisagé en cas de douleur au site d'injection et si la gêne qui en résulte n'est pas bien tolérée (voir rubrique 4.8). Il est également recommandé d'alterner entre les côtés gauche et droit (voir ci-dessous).

Pour les instructions relatives à l'utilisation et la manipulation de Paliperidone EG, voir la notice (information destinée aux professionnels de santé).

Administration dans le muscle deltoïde

La taille de l'aiguille recommandée pour les administrations initiales et d'entretien de Paliperidone EG dans le muscle deltoïde est déterminée par le poids du patient. Pour les patients ayant un poids ≥ 90 kg, l'aiguille de 1½ pouce, 22 gauge (38,1 mm x 0,72 mm) est recommandée. Pour ceux ayant un poids < 90 kg, l'aiguille de 1 pouce, 23 gauge (25,4 mm x 0,64 mm) est recommandée. Les injections dans le muscle deltoïde doivent être alternées entre les deux muscles deltoïdes.

Administration dans le muscle fessier

La taille de l'aiguille recommandée pour l'administration d'entretien de Paliperidone EG dans le muscle fessier est de 1½ pouce, 22 gauge (38,1 mm x 0,72 mm). L'administration doit être faite dans le quadrant supéro-externe de la fesse. Les injections dans le muscle fessier doivent être alternées entre les deux muscles fessiers.

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

Utilisation chez les patients dans un état d'agitation aiguë ou dans un état psychotique grave

La palipéridone ne doit pas être utilisée dans la prise en charge des états psychotiques graves ou d'agitation aiguë lorsqu'une maîtrise immédiate des symptômes est recherchée.

Intervalle QT

La prudence est recommandée lorsque la palipéridone est prescrite 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 suspectés d'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 augmentation des taux sériques de créatine phosphokinase, a été rapporté avec la palipéridone. Les autres signes cliniques peuvent comprendre une myoglobinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Si un patient développe des signes ou des symptômes indicatifs d'un SMN, la palipéridone doit être arrêtée.

Dyskinésie tardive/symptômes extrapyramidaux

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

La prudence est de mise chez les patients recevant simultanément des psychostimulants (p. ex. le méthylphénidate) et de la palipéridone, car des symptômes extrapyramidaux pourraient apparaître lors de l'ajustement d'un ou des deux médicaments. Le retrait progressif du traitement stimulant est recommandé (voir rubrique 4.5).

Leucopénie, neutropénie et agranulocytose

Des événements de leucopénie, de neutropénie et d'agranulocytose ont été rapportés avec la palipéridone.

Une agranulocytose a été rapportée très rarement ($< 1/10\,000$ patients) au cours de la période de surveillance post-commercialisation. Les patients ayant des antécédents de faible nombre de globules blancs (WBC) cliniquement significatif ou de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse doivent être surveillés pendant les premiers mois de traitement et l'arrêt du traitement par la palipéridone doit être envisagé dès les premiers signes d'une diminution cliniquement significative des WBC en l'absence d'autres facteurs de causalité. Les patients présentant une neutropénie cliniquement significative doivent être étroitement surveillés pour déceler toute fièvre ou d'autres symptômes ou signes d'infection, et doivent être traités rapidement si de tels symptômes ou signes apparaissent. Les patients présentant une neutropénie sévère (nombre absolu de neutrophiles $< 1 \times 10^9/l$) doivent arrêter la palipéridone et faire suivre leurs WBC jusqu'au rétablissement.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions anaphylactiques chez des patients ayant précédemment toléré la rispéridone orale ou la palipéridone orale ont été rapportées dans de rares cas depuis la commercialisation (voir rubriques 4.1 et 4.8).

En cas de réactions d'hypersensibilité, il convient d'arrêter l'utilisation de Paliperidone EG, d'instaurer des mesures générales de soutien en fonction des besoins cliniques et de surveiller le patient jusqu'à ce que les signes et symptômes disparaissent (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Hyperglycémie et diabète

Une hyperglycémie, un diabète et une exacerbation d'un diabète préexistant, notamment un coma diabétique et une acidocétose, ont été rapportés au cours du traitement par la palipéridone. Une surveillance clinique appropriée est recommandée conformément aux directives en vigueur pour les antipsychotiques. Les patients traités par palipéridone doivent être surveillés pour détecter tout symptôme d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et faiblesse) et les patients atteints de diabète doivent être surveillés régulièrement pour détecter une détérioration de leur contrôle glycémique.

Prise de poids

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

Utilisation chez les patients atteints de tumeurs prolactino-dépendantes

Des études sur des cultures de tissus suggèrent que la croissance cellulaire des tumeurs du sein chez l'être humain peut être stimulée par la prolactine. Bien qu'aucune association claire avec l'administration d'antipsychotiques n'ait été démontrée jusqu'à présent dans les études cliniques et épidémiologiques, la prudence est recommandée chez les patients présentant des antécédents médicaux pertinents. La palipéridone doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une tumeur préexistante susceptible d'être prolactino-dépendante.

Hypotension orthostatique

Par son activité alpha-bloquante, la palipéridone peut induire une hypotension orthostatique chez certains patients.

Sur la base de données compilées des 3 essais contrôlés contre placebo de 6 semaines à dose fixe réalisés avec la palipéridone orale sous forme de comprimés à libération prolongée (3, 6, 9 et 12 mg), une hypotension orthostatique a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par la palipéridone orale comparé à 0,8 % des patients sous placebo.

La palipéridone doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une maladie

cardiovasculaire connue (p. ex. insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde ou ischémie, anomalies de la conduction), une maladie cérébrovasculaire ou des situations cliniques prédisposant le patient à l'hypotension (p. ex. déshydratation et hypovolémie).

Crises convulsives

La palipéridone doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant des antécédents de convulsions ou d'autres situations cliniques pouvant potentiellement abaisser le seuil épileptogène.

Insuffisance rénale

Les concentrations plasmatiques de palipéridone sont augmentées chez les patients présentant une insuffisance rénale et de ce fait, un ajustement posologique est recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale légère. La palipéridone n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance hépatique

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

Patients âgés souffrant de démence

La palipéridone n'a pas été étudiée chez des patients âgés souffrant de démence. La palipéridone doit être utilisée avec précaution chez les patients âgés déments ayant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

L'expérience acquise avec la rispéridone, citée ci-dessous, est considérée comme également valable pour la palipéridone.

Mortalité globale

Dans une méta-analyse portant sur 17 essais cliniques contrôlés, des patients âgés atteints de démence traités par d'autres antipsychotiques atypiques, y compris la rispéridone, l'aripiprazole, l'olanzapine et la quétiapine, ont présenté une augmentation du risque de mortalité par comparaison au placebo. Parmi ceux traités par la rispéridone, le taux de mortalité a été de 4 % comparé à 3,1 % avec le placebo.

Effets indésirables cérébrovasculaires

Une augmentation du risque d'effets indésirables cérébrovasculaires d'un facteur 3 environ a été observée dans des essais cliniques randomisés contrôlés contre placebo réalisés chez des patients déments avec certains antipsychotiques atypiques, incluant la rispéridone, l'aripiprazole et l'olanzapine. Le mécanisme sous-jacent à cette augmentation du risque n'est pas connu.

Maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy

Les médecins doivent évaluer les risques par rapport aux bénéfices lorsqu'ils prescrivent de la palipéridone à des patients atteints de maladie de Parkinson ou d'une démence à Corps de Lewy (DCL), ces deux groupes pouvant présenter une augmentation du risque de survenue de syndrome malin des neuroleptiques ainsi qu'une sensibilité accrue aux antipsychotiques.

Les manifestations de cette sensibilité accrue peuvent inclure une confusion, un émoussement affectif, une instabilité posturale avec des chutes fréquentes, en plus de symptômes extrapyramidaux.

Priapisme

La survenue d'un priapisme a été rapportée avec les médicaments antipsychotiques (dont la rispéridone) ayant des propriétés de blocage alpha-adrénergique. Pendant la période de surveillance post-commercialisation, des cas de priapisme ont également été rapportés avec la palipéridone orale, qui est le métabolite actif de la rispéridone. Les patients doivent être informés d'aller consulter en urgence un médecin si le priapisme n'a pas disparu au bout de 4 heures.

Régulation de la température corporelle

Une altération de la capacité de l'organisme à diminuer la température corporelle centrale a été imputée aux médicaments antipsychotiques. La prudence est recommandée lors de la prescription de

palipéridone chez des patients exposés à certaines situations pouvant contribuer à une augmentation de la température corporelle centrale, p. ex. exercice physique intense, exposition à une chaleur extrême, traitement concomitant par des médicaments ayant une activité anticholinergique ou état de déshydratation.

Événements thromboemboliques veineux

Des cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été rapportés avec les médicaments antipsychotiques. Les patients traités par 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 la palipéridone 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. Chez l'homme, la survenue de cet effet pourrait masquer les signes et les symptômes de surdosage associés à certains médicaments ou les manifestations de certaines affections telles qu'une obstruction intestinale, un syndrome de Reye et une tumeur cérébrale.

Administration

La prudence est recommandée afin d'éviter toute injection accidentelle de Paliperidone EG dans un vaisseau sanguin.

Syndrome de l'iris flasque peropératoire

Un syndrome de l'iris flasque peropératoire (SIFP) a été observé en cas de chirurgie de la cataracte chez des patients traités par des médicaments ayant un effet antagoniste alpha 1a-adrénérergique, tels que la palipéridone (voir rubrique 4.8).

L'IFIS peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'opération. Une utilisation actuelle ou antérieure de médicaments ayant un effet antagoniste alpha 1a-adrénérergique doit être signalée au chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention chirurgicale. Le bénéfice potentiel de l'arrêt du traitement alpha-1bloquant avant une chirurgie de la cataracte n'a pas été établi et doit être mis en balance avec le risque associé à l'arrêt du traitement antipsychotique.

Excipients

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

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

La prudence est recommandée lorsque la palipéridone est prescrite avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, p. ex. les antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, disopyramide) et les antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol), certains antihistaminiques, certains autres antipsychotiques et certains antipaludéens (p. ex. méfloquine). Cette liste est indicative et non exhaustive.

Effets potentiels de la palipéridone 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.

Compte tenu des effets de la palipéridone agissant principalement sur le système nerveux central (SNC) (voir rubrique 4.8), la palipéridone doit être utilisée avec précaution en association avec d'autres médicaments à action centrale, p. ex. 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 est jugée nécessaire, en particulier au stade terminal de la maladie de Parkinson, la dose efficace la plus faible de chaque traitement doit être prescrite.

Du fait de son potentiel à induire une hypotension orthostatique (voir rubrique 4.4), un effet additif peut être observé lorsque la palipéridone est administrée avec d'autres médicaments ayant ce potentiel, p. ex. d'autres antipsychotiques, les 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, antidépresseurs tricycliques ou ISRS, tramadol, méfloquine, etc.).

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

Aucune étude d'interaction entre la palipéridone et le lithium n'a été effectuée, toutefois, une interaction pharmacocinétique est peu probable.

Effets potentiels d'autres médicaments sur la palipéridone

Les études *in vitro* indiquent que les CYP2D6 et 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 dans le métabolisme de la palipéridone. L'administration concomitante de palipéridone orale avec la paroxétine, un puissant inhibiteur du CYP2D6, n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la palipéridone.

La co-administration de la palipéridone orale à libération prolongée une fois par jour avec de la carbamazépine 200 mg administrée deux fois par jour a entraîné une diminution d'environ 37 % de la C_{max} et de l'ASC moyennes de la palipéridone à l'état d'équilibre.

Cette diminution est provoquée dans une large mesure par une augmentation de 35 % de la clairance rénale de la palipéridone, probablement à la suite de l'induction de la P-gp rénale par la carbamazépine. Une diminution mineure de la quantité de substance active excrétée sous forme inchangée dans les urines suggère qu'il y a peu d'effet sur le métabolisme via le CYP ou sur la biodisponibilité de la palipéridone au cours de la 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'instauration d'un traitement par la carbamazépine, la dose de palipéridone doit être réévaluée et augmentée si nécessaire.

À l'inverse, lors de l'arrêt de la carbamazépine, la dose de palipéridone doit être réévaluée et diminuée si nécessaire.

La co-administration d'une dose unique de 12 mg de palipéridone orale sous forme de comprimé à libération prolongée avec le divalproex 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, résultant probablement d'une augmentation de l'absorption orale. Aucun effet sur la clairance systémique n'ayant été observé, une interaction cliniquement significative n'est pas attendue entre le divalproex sodium sous forme de comprimés à libération prolongée et l'injection intramusculaire de palipéridone. Cette interaction n'a pas été étudiée avec la palipéridone.

Utilisation concomitante de la palipéridone avec la rispéridone ou avec la palipéridone orale

La palipéridone étant le principal métabolite actif de la rispéridone, des précautions doivent être prises lorsque la palipéridone est co-administrée avec la rispéridone ou avec la palipéridone orale pendant des périodes prolongées.

Les données de sécurité concernant l'utilisation concomitante de palipéridone avec d'autres antipsychotiques sont limitées.

Utilisation concomitante de la palipéridone avec des psychostimulants

L'utilisation combinée de psychostimulants (p. ex. le méthylphénidate) avec la palipéridone peut entraîner des symptômes extrapyramidaux lors de l'ajustement de l'un ou des deux traitements (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de la palipéridone pendant la grossesse. Le palmitate de palipéridone injecté par voie intramusculaire et la palipéridone administrée par voie orale n'ont 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 à la 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. Des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire ou de troubles de l'alimentation ont été rapportés. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés. La palipéridone ne doit pas être utilisée au cours de la grossesse sauf si c'est clairement nécessaire.

Allaitement

La palipéridone est excrétée dans le lait maternel en quantités telles que des effets sur le nourrisson allaité sont probables lorsque des doses thérapeutiques sont administrées à la femme au cours de l'allaitement. La palipéridone ne doit pas être utilisée pendant 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 des véhicules et à utiliser des machines, en raison d'effets potentiels sur le système nerveux et la vision, tels que sédation, somnolence, syncope, vision trouble (voir rubrique 4.8). Par conséquent, les patients doivent être informés de ne pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à ce que leur sensibilité individuelle à la palipéridone soit connue.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques étaient les suivants : insomnie, céphalée, anxiété, infection des voies respiratoires supérieures, réaction au site d'injection, parkinsonisme, prise de poids, akathisie, agitation, sédation/somnolence, nausées, constipation, sensation vertigineuse, douleur musculo-squelettique, tachycardie, tremblements, douleur abdominale, vomissements, diarrhée, fatigue et dystonie. Parmi ces EI, l'akathisie et la sédation/somnolence se sont avérées liées à la dose.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Ci-dessous figurent tous les effets indésirables signalés avec la palipéridone, par catégorie de fréquence, estimés à partir des essais cliniques sur le palmitate de palipéridone. 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).

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables médicamenteux				
	Fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Infection des voies respiratoires supérieures, infections des voies urinaires,	Pneumonie, bronchite, infection des voies respiratoires, sinusite,	Infections oculaires, Acarodermatite.	

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables médicamenteux				
	Fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
		grippe.	cystite, infection de l'oreille, amygdalite, onychomycose, cellulite, abcès sous-cutané.		
Affections hématologiques et du système lymphatique			Diminution du nombre de globules blancs, anémie.	Neutropénie, thrombocytopénie, augmentation du nombre d'éosinophiles.	Agranulocytose.
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité.		Réaction anaphylactique.
Affections endocriniennes		Hyperprolactinémie ^b .		Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, présence de glucose dans les urines.	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyperglycémie, gain de poids, perte de poids, diminution de l'appétit.	Diabète ^d , hyperinsulinémie, augmentation de l'appétit, anorexie, augmentation des triglycérides sanguins, augmentation du cholestérol sanguin.	Acidocétose diabétique, hypoglycémie, polydipsie.	Intoxication hydrique.
Affections psychiatriques	Insomnie ^e .	Agitation, dépression, anxiété.	Troubles du sommeil, manie, diminution de la libido, nervosité, cauchemars.	Catatonie, état confusionnel, sommambulisme, affect émoussé, anorgasmie.	Trouble de l'alimentation lié au sommeil.
Affections du système nerveux		Parkinsonisme ^c , akathisie ^c , sédation/somnolence, dystonie ^c , sensation vertigineuse, dyskinésie ^c , tremblements, céphalée.	Dyskinésie tardive, syncope, hyperactivité psychomotrice, étourdissements posturaux, troubles de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, hypoesthésies, paresthésies.	Syndrome malin des neuroleptiques, ischémie cérébrale, absence de réaction aux stimuli, perte de connaissance, atténuation du niveau de conscience, convulsions ^e , trouble de l'équilibre, coordination anormale, titubation de la tête.	Coma diabétique .
Affections oculaires			Vision trouble, conjonctivite, sécheresse oculaire.	Glaucome, troubles du mouvement oculaire, roulement des yeux, photophobie, augmentation du larmoiement,	Syndrome de l'iris flasque (peropératoire).

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables médicamenteux				
	Fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
				hyperémie oculaire.	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige, acouphènes, douleur auriculaire.		
Affections cardiaques		Tachycardie.	Bloc auriculoventriculaire, trouble de la conduction, allongement de l'intervalle QT à l'ECG syndrome de tachycardie orthostatique posturale, bradycardie, électrocardiogramme anormal, palpitations.	Fibrillation auriculaire, arythmie sinusale.	
Affections vasculaires		Hypertension.	Hypotension, hypotension orthostatique.	Embolie pulmonaire, thrombose veineuse, bouffées congestives.	Ischémie.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux, congestion nasale.	Dyspnée, , douleur pharyngo-laryngée, épistaxis.	Syndrome de l'apnée du sommeil, congestion pulmonaire, congestion des voies respiratoires, râles, respiration sifflante.	Hyperventilation, pneumonie, aspiration, dysphonie.
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales, vomissements nausées, constipation, diarrhée, dyspepsie, mal de dents.	Gêne abdominale, gastro-entérite, dysphagie, bouche sèche, flatulence.	Pancréatite, obstruction intestinale, langue enflée, incontinence fécale, fécalome, chéilite.	Iléus.
Affections hépatobiliaires		Augmentation des transaminases.	Augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques.		Jaunisse.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Urticaire, prurit, rash, alopecie, eczéma, peau sèche, érythème, acné.	Éruption d'origine médicamenteuse, hyperkératose, dermatite séborrhéique, pellicules.	Syndrome de Stevens-Johnson/ nécrolyse épidermique toxique, angio-œdème, décoloration de la peau
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur musculo-squelettique, mal de dos, arthralgie.	Augmentation du taux sanguin de créatine-phosphokinase,	Rhabdomyolyse, gonflement articulaire.	Anomalie posturale.

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables médicamenteux				
	Fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
			spasmes musculaires, raideur articulaire, faiblesse musculaire.		
Affections du rein et des voies urinaires			Incontinence urinaire, pollakiurie, dysurie.	Rétention urinaire.	
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales					Syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir rubrique 4.6).
Affections des organes de reproduction et du sein		Aménorrhée	Dysfonction érectile, trouble de l'éjaculation, troubles menstruels ^e , gynécomastie, galactorrhée, dysfonctionnement sexuel, douleur mammaire.	Priapisme, gêne mammaire, engorgement mammaire, hypertrophie mammaire, écoulement vaginal.	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie, asthénie, fatigue, réaction au site d'injection.	Œdème facial, œdème ^e , augmentation de la température corporelle, démarche anormale, douleur thoracique, gêne thoracique, malaise, induration.	Hypothermie, frissons, soif, syndrome de sevrage médicamenteux, abcès au site d'injection, cellulite au site d'injection, kyste au site d'injection, hématome au site d'injection.	Diminution de la température corporelle, nécrose au site d'injection, ulcère au site d'injection.
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Chute.		

^a La fréquence de effets indésirables est signalée comme étant « indéterminée » car ils n'ont pas été observés dans les essais cliniques sur le palmitate de palipéridone. Ils proviennent soit de rapports spontanés après la mise sur le marché et leur fréquence ne peut être déterminée, soit de données issues d'essais cliniques et/ou de rapports recueillis après la mise sur le marché concernant la rispéridone (n'importe quelle forme) ou la palipéridone orale.

^b Se référer à la rubrique « Hyperprolactinémie » ci-dessous.

^c Se référer à la rubrique « Symptômes extrapyramidaux » ci-dessous.

^d Dans les essais contrôlés contre placebo, un diabète a été rapporté chez 0,32 % des sujets traités par la palipéridone comparé à 0,39 % dans le groupe placebo. L'incidence globale résultant de tous les essais cliniques a été de 0,65 % chez tous les sujets traités par palmitate de palipéridone.

^e **L'insomnie inclut** : insomnie initiale, insomnie du milieu de la nuit ; **les convulsions incluent** : crise de grand mal ; **l'œdème inclut** : œdème généralisé, œdème périphérique, œdème malléolaire (avec signe du godet). **Les troubles menstruels incluent** : menstruation retardée, menstruation irrégulière, oligoménorrhée

Effets indésirables observés avec les formes de rispéridone

La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone, et donc les profils de réactions indésirables de ces composés (incluant tant les formes orales que les formes injectables) sont corrélés.

Description de certains effets indésirables

Réaction anaphylactique

Dans de rares cas, des réactions anaphylactiques après injection de palipéridone ont été rapportées depuis la mise sur le marché chez des patients ayant préalablement toléré la rispéridone orale ou la palipéridone orale (voir rubrique 4.4).

Réactions au site d'injection

L'effet indésirable lié au site d'injection le plus fréquemment rapporté a été la douleur. La majorité de ces réactions ont été rapportées comme étant de sévérité légère à modérée. Sur la base d'une échelle visuelle analogique, les évaluations par les sujets de la douleur au site d'injection ont eu tendance à diminuer en fréquence et en intensité au fil du temps dans toutes les études de phase 2 et de phase 3 sur la palipéridone. Les injections dans le muscle deltoïde ont été perçues comme légèrement plus douloureuses que les injections dans le muscle fessier. Les autres réactions au site d'injection ont été principalement d'intensité faible et ont inclus induration (fréquente), prurit (peu fréquent) et nodules (rare).

Symptômes extrapyramidaux (SEP)

Les symptômes extrapyramidaux ont inclus une analyse compilée des pathologies désignées par les termes suivants : parkinsonisme (incluant hypersécrétion salivaire, raideur musculosquelettique, parkinsonisme, sialorrhée, phénomène de la roue dentée, bradykinésie, hypokinésie, faciès figé, crispation musculaire, akinésie, rigidité de la nuque, rigidité musculaire, démarche parkinsonienne, réflexe palpébral anormal et 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 tremblements. 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 l'étude de 13 semaines comprenant la dose d'instauration de 150 mg, la proportion de patients présentant une prise de poids anormale $\geq 7\%$ a montré une tendance dose-dépendante, avec un taux d'incidence de 5 % dans le groupe placebo comparé à des taux de 6 %, 8 % et 13 % dans les groupes traités respectivement par la palipéridone 25 mg, 100 mg et 150 mg.

Pendant la période de transition/entretien de 33 semaines en ouvert de l'essai de prévention de rechute à long terme, 12 % des patients traités par la palipéridone ont répondu à ce critère (prise de poids $\geq 7\%$ depuis la phase en double aveugle jusqu'à l'obtention du critère d'évaluation) ; la variation moyenne (ET) du poids depuis l'inclusion dans l'étude en ouvert a été de + 0,7 (4,79) kg.

Hyperprolactinémie

Dans les essais cliniques, des augmentations médianes de la prolactine sérique ont été observées chez les patients des deux sexes ayant reçu de la palipéridone. Des effets indésirables pouvant suggérer une augmentation du taux de prolactine (p. ex. aménorrhée, galactorrhée, troubles menstruels et gynécomastie) ont été rapportés au total chez $< 1\%$ des sujets.

Effets de classe

Un allongement de l'intervalle QT, des arythmies ventriculaires (fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire), une mort subite inexpliquée, un arrêt cardiaque et des torsades de pointes peuvent survenir avec les antipsychotiques.

Des cas de thromboembolies veineuses, incluant des cas d'embolies pulmonaires et de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les médicaments antipsychotiques (fréquence indéterminée).

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 :

Belgique

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.

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Symptômes

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 une fibrillation ventriculaire ont été rapportées chez un patient dans le contexte d'un surdosage avec de la palipéridone orale. En cas de surdosage aigu, l'implication possible de plusieurs médicaments doit être envisagée.

Prise en charge

La forme à libération prolongée du médicament et la longue demi-vie d'élimination de la palipéridone doivent être prises 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. Il convient d'établir et de maintenir des voies aériennes dégagées et d'assurer une oxygénation et une ventilation adéquates.

Une surveillance 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 la perfusion intraveineuse de liquides et/ou d'agents sympathomimétiques. 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psycholeptiques, autres antipsychotiques.

Code ATC : N05AX13

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

Mécanisme d'action

La palipéridone exerce une action de blocage sélectif sur les effets des monoamines et possède des propriétés pharmacologiques différentes de celles des neuroleptiques conventionnels. La palipéridone se lie fortement aux récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ ainsi qu'aux récepteurs dopaminergiques D₂. La palipéridone bloque également les récepteurs alpha 1-adrénrgiques et à un moindre degré, les récepteurs histaminergiques H₁ et alpha 2-adrénrgiques. Les activités pharmacologiques des énantiomères (+) et (-) de la palipéridone sont qualitativement et quantitativement similaires.

La palipéridone ne se lie pas aux récepteurs cholinergiques. Bien que la palipéridone soit un puissant antagoniste D₂, qui est considéré comme responsable de l'effet bénéfique sur les symptômes positifs de la schizophrénie, elle entraîne moins de catalepsie et diminue moins la motricité que les neuroleptiques conventionnels. L'antagonisme sérotoninergique central dominant peut diminuer la tendance de la palipéridone à induire des effets indésirables extrapyramidaux.

Efficacité clinique

Traitement de la phase aiguë de la schizophrénie

L'efficacité de la palipéridone dans le traitement de la phase aiguë de la schizophrénie a été établie au cours de quatre études à court terme (une étude de 9 semaines et trois études de 13 semaines) en double aveugle, randomisées, contrôlées contre placebo, à doses fixes chez des patients adultes en rechute hospitalisés en phase aiguë et répondant aux critères DSM-IV de la schizophrénie. Les doses fixes de palipéridone dans ces études ont été administrées aux jours 1, 8 et 36 dans l'étude de 9 semaines ainsi qu'au jour 64 dans les études de 13 semaines. Aucun couvert additionnel avec un antipsychotique oral n'a été requis pendant le traitement de la phase aiguë de la schizophrénie par la palipéridone. Le critère d'évaluation principal d'efficacité a été défini comme une 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'hostilité/l'excitation incontrôlées et l'anxiété/la dépression. Le fonctionnement a été évalué en utilisant l'échelle PSP (*Personal and Social Performance*).

L'échelle PSP est une échelle validée notée par les cliniciens qui mesure le fonctionnement personnel et social dans quatre domaines : les activités utiles sur le plan social (travail et études), les relations personnelles et sociales, l'autonomie et les comportements perturbateurs et agressifs.

Dans une étude de 13 semaines (n=636) comparant à un placebo trois doses fixes de palipéridone (injection initiale de 150 mg dans le muscle deltoïde suivie de 3 doses dans le muscle fessier ou deltoïde de 25 mg/4 semaines, 100 mg/4 semaines ou 150 mg/4 semaines), les trois doses de palipéridone ont été supérieures au placebo dans l'amélioration du score total à l'échelle PANSS. Dans cette étude, les groupes de traitement de 100 mg/4 semaines et 150 mg/4 semaines ont montré une supériorité statistique par rapport au placebo sur l'échelle PSP, mais pas celui de 25 mg/4 semaines.

Ces résultats étayaient l'efficacité sur la durée totale du traitement et l'amélioration sur l'échelle PANSS, observée dès le jour 4 avec une différence significative par rapport au placebo dans les groupes palipéridone 25 mg et 150 mg à partir du jour 8.

Les résultats des autres études ont fourni des résultats statistiquement significatifs en faveur de la palipéridone, excepté pour la dose de 50 mg dans une étude (voir tableau ci-dessous).

Score total à l'échelle <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> (PANSS) pour la schizophrénie – Variation entre l'état à l'inclusion et la dernière évaluation – Données LOCF dans les études R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 et R092670-PSY-3007 : ensemble d'analyse pour le critère principal de l'efficacité					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Moyenne à l'inclusion (ET)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)	--	86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Variation moyenne (ET)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)		-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
Valeur P (vs placebo)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Moyenne à l'inclusion (ET)	92,4 (12,55)	--	89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Variation moyenne (ET)	-4,1 (21,01)		-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
Valeur P (vs placebo)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Moyenne à l'inclusion (ET)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	--
Variation moyenne (ET)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	
Valeur P (vs placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Moyenne à l'inclusion (ET)	87,8 (13,90)	--	88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	--
Variation moyenne (ET)	6,2 (18,25)		-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	

Valeur P (vs placebo)	--		0,001	< 0,0001	
-----------------------	----	--	-------	----------	--

* Pour l'étude R092670-PSY-3007, une dose d'instauration de 150 mg a été administrée au jour 1 à tous les sujets dans les groupes de traitement par la palipéridone, suivie par la dose assignée par la suite.

Remarque : une variation négative du score indique une amélioration.

Maintenir le contrôle des symptômes et retarder la rechute de la schizophrénie

L'efficacité de la palipéridone pour maintenir le contrôle des symptômes et retarder la rechute de la schizophrénie a été établie dans une étude à long terme en double aveugle, contrôlée contre placebo, à doses flexibles, incluant 849 patients adultes non âgés répondant aux critères DSM-IV de la schizophrénie. Cette étude incluait une phase de traitement de la phase aiguë et de stabilisation de 33 semaines en ouvert, une phase randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo pour observer les rechutes et une période d'extension en ouvert de 52 semaines. Dans cette étude, la palipéridone a été administrée mensuellement à des doses de 25, 50, 75 et 100 mg ; la dose de 75 mg a été autorisée uniquement dans l'extension ouverte de 52 semaines. Les patients ont reçu initialement des doses flexibles (25-100 mg) de palipéridone pendant une période de transition de 9 semaines, suivie d'une période d'entretien de 24 semaines, au cours de laquelle les patients devaient avoir un score PANSS ≤ 75 . Des ajustements posologiques étaient autorisés uniquement pendant les 12 premières semaines de la période d'entretien. Un total de 410 patients stabilisés ont été randomisés sous palipéridone (durée médiane de 171 jours [allant de 1 à 407 jours]) ou sous placebo (durée médiane de 105 jours [allant de 8 à 441 jours]) jusqu'à ce qu'ils présentent une rechute des symptômes schizophréniques dans la phase en double aveugle de durée variable. L'essai a été arrêté très tôt pour des raisons d'efficacité car un délai avant rechute significativement plus long ($p < 0,0001$, Figure 1) a été observé chez les patients traités par palipéridone comparativement au placebo (hazard ratio= 4,32 ; IC à 95 % : 2,4-7,7).

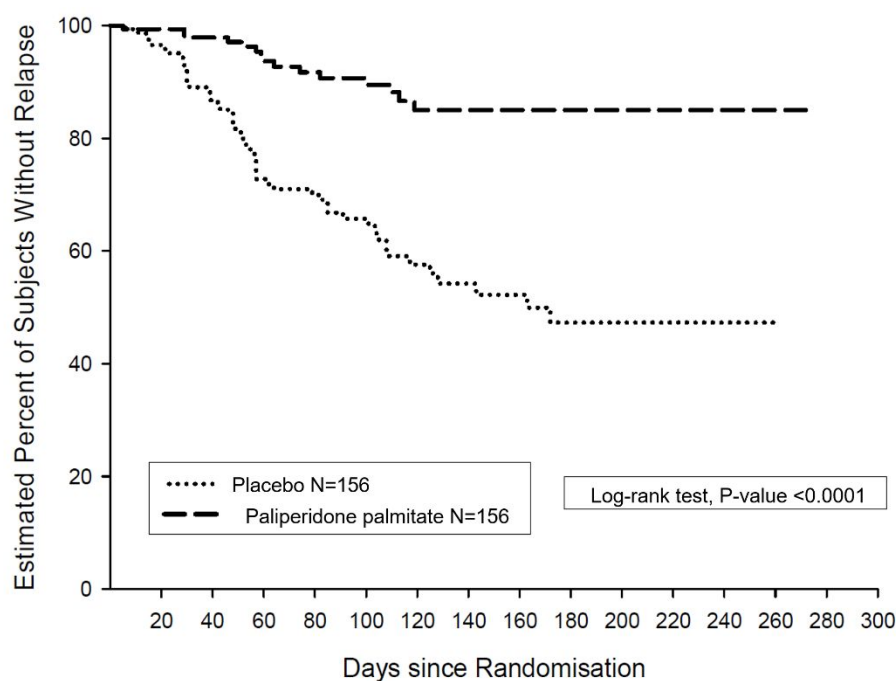


Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier du délai avant rechute – Analyse intermédiaire (ensemble d'analyse intermédiaire en intention de traiter)

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence à base de palipéridone dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de schizophrénie. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

Le palmitate de palipéridone est un ester de palmitate, précurseur de la palipéridone. En raison de sa solubilité extrêmement faible dans l'eau, le palmitate de palipéridone se dissout lentement après une injection intramusculaire avant d'être hydrolysé en palipéridone et absorbé dans la circulation systémique. Après administration d'une dose unique par voie intramusculaire, les concentrations plasmatiques de palipéridone augmentent graduellement pour atteindre des concentrations plasmatiques maximales en un $T_{\max}$ médian de 13 jours. La libération de la substance active démarre dès le jour 1 et dure au moins 4 mois.

Après l'injection intramusculaire de doses uniques (25-150 mg) dans le muscle deltoïde, une $C_{\max}$, en moyenne 28 % supérieure a été observée par rapport à l'injection dans le muscle fessier. Les deux injections intramusculaires initiales dans le muscle deltoïde de 150 mg le jour 1 et de 100 mg le jour 8 permettent d'atteindre rapidement les concentrations thérapeutiques. Le profil de libération et le schéma posologique de la palipéridone aboutissent au maintien prolongé des concentrations thérapeutiques. L'exposition totale à la palipéridone après son administration a été proportionnelle à la dose dans un intervalle de doses de 25 à 150 mg, et moins que proportionnelle à la dose pour la $C_{\max}$ pour des doses supérieures à 50 mg. Le ratio moyen pic/vallée à l'état d'équilibre pour une dose de 100 mg de palipéridone a été de 1,8 après l'administration dans le muscle fessier et de 2,2 après l'administration dans le muscle deltoïde. La demi-vie apparente médiane de la palipéridone après son administration dans l'intervalle de doses de 25 à 150 mg allait de 25 à 49 jours.

La biodisponibilité absolue du palmitate de palipéridone après l'administration de palipéridone est de 100 %.

Après l'administration de palmitate de palipéridone, les énantiomères (+) et (-) de la palipéridone s'interconvertissent, atteignant un ratio d'ASC (+) à (-) d'environ 1,6-1,8.

La liaison aux protéines plasmatiques de la palipéridone racémique est de 74 %.

Biotransformation et élimination

Une semaine après l'administration d'une dose orale unique de 1 mg de ^{14}C -palipéridone à libération immédiate, 59 % de la dose a été excrétée sous forme inchangée dans l'urine, ce qui indique que la palipéridone n'est pas fortement métabolisée par le foie. Environ 80 % de la radioactivité administrée a été retrouvée dans l'urine et 11 % dans les selles. Quatre voies métaboliques ont été identifiées *in vivo* ; aucune d'entre elles ne concerne plus de 6,5 % de la dose : désalkylation, 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 n'ont indiqué aucune différence notable concernant la clairance apparente de la palipéridone après l'administration de palipéridone orale entre les métaboliseurs rapides et les métaboliseurs lents des substrats du CYP2D6. Les études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont montré 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.

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

Injection de palmitate de palipéridone à action prolongée versus palipéridone orale à libération prolongée

Paliperidone EG est conçu pour délivrer la palipéridone sur une période d'un mois alors que la palipéridone orale à libération prolongée est administrée quotidiennement. Le schéma initial de Paliperidone EG (150 mg/100 mg dans le muscle deltoïde aux jour 1/jour 8) a été établi en vue de l'obtention rapide de concentrations de palipéridone à l'état d'équilibre lors de l'instauration du traitement sans utiliser de couverture orale supplémentaire.

En général, les concentrations plasmatiques initiales totales obtenues avec la palipéridone se situaient dans l'intervalle d'exposition observé avec des doses de palipéridone orale à libération prolongée allant de 6 à 12 mg. L'utilisation du schéma d'instauration de palipéridone a permis aux patients de rester dans cette fenêtre d'exposition résultant de doses de 6 à 12 mg de palipéridone orale à libération prolongée, même les jours précédant l'administration de la dose où la concentration était minimale (jour 8 et jour 36). En raison de la différence de profils pharmacocinétiques médians entre les deux médicaments, la prudence est recommandée lors d'une comparaison directe de leurs propriétés pharmacocinétiques.

Insuffisance hépatique

La palipéridone n'est métabolisée que dans une faible mesure par le foie. Bien que la palipéridone n'ait pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Dans une étude sur la palipéridone orale chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh : classe B), les concentrations plasmatiques de la palipéridone libre ont été comparables à celles des sujets sains. La palipéridone n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale

L'élimination d'une dose orale unique de 3 mg de palipéridone en comprimé à libération prolongée a été étudiée chez des sujets présentant différents niveaux de fonction rénale. L'élimination de la palipéridone a diminué en concordance avec la diminution de la clairance estimée de la créatinine. Chez les sujets ayant une fonction rénale altérée, la clairance totale de la palipéridone a été réduite de 32 % en moyenne en cas d'insuffisance rénale légère ($Cl_{Cr} = 50$ à < 80 ml/min), de 64 % en cas d'insuffisance rénale modérée ($Cl_{Cr} = 30$ à < 50 ml/min) et de 71 % en cas d'insuffisance rénale sévère ($Cl_{Cr} = 10$ à < 30 ml/min), ce qui correspondait respectivement à une augmentation moyenne de l'exposition (ASC_{inf}) de 1,5, 2,6 et 4,8 fois par rapport à des sujets sains. Sur la base d'un nombre limité d'observations de la palipéridone chez des sujets atteints d'insuffisance rénale légère et de simulations pharmacocinétiques, une réduction de la dose est recommandée (voir rubrique 4.2).

Personnes âgées

L'analyse pharmacocinétique de population n'a pas montré de signes probants de différences pharmacocinétiques liées à l'âge.

Indice de masse corporelle (IMC)/poids corporel

Des études pharmacocinétiques sur le palmitate de palipéridone ont montré des concentrations plasmatiques de palipéridone légèrement plus faibles (10 à 20 %) chez les patients en surpoids ou obèses par rapport aux patients présentant un poids normal (voir rubrique 4.2).

Origine ethnique

Une analyse de pharmacocinétique de population sur les données d'études menées avec la palipéridone orale n'a pas mis en évidence de différences liées à l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de la palipéridone après son administration.

Sexe

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

Tabagisme

D'après des études *in vitro* utilisant des enzymes hépatiques humaines, la palipéridone n'est pas un substrat du CYP1A2 ; le tabagisme ne devrait donc pas avoir d'effet sur la pharmacocinétique de la palipéridone. L'effet du tabagisme sur la pharmacocinétique de la palipéridone n'a pas été étudié. Une analyse de pharmacocinétique de population basée sur des données obtenues avec la palipéridone orale sous forme de comprimés à libération prolongée a montré une exposition à la palipéridone légèrement plus faible chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Il est peu probable que cette différence soit cliniquement significative.

5.3 Données de sécurité précliniques

Des études toxicologiques à doses répétées réalisées avec le palmitate de palipéridone injecté par voie intramusculaire (forme se libérant sur 1 mois) et la palipéridone administrée oralement chez le rat et le chien, ont montré des effets principalement pharmacologiques, tels que la sédation et des effets sur les glandes mammaires et l'appareil génital médiés par la prolactine. Chez les animaux traités par le palmitate de palipéridone, une réaction inflammatoire a été observée au niveau du site d'injection intramusculaire. Une formation d'abcès est survenue occasionnellement.

Au cours des études de reproduction menées chez le rat avec la rispéridone orale, qui est largement convertie en palipéridone chez le rat et chez l'être humain, des effets indésirables ont été observés sur le poids de naissance et la survie des progénitures. Aucune embryotoxicité ou malformation n'a été observée après l'administration intramusculaire de palmitate de palipéridone à des rates gravides jusqu'à la dose la plus élevée (160 mg/kg/jour), correspondant à 4,1 fois le niveau d'exposition chez l'homme à la dose maximale recommandée de 150 mg. 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 de la progéniture.

Le palmitate de palipéridone et la palipéridone n'ont pas été génotoxiques. Au cours d'études de carcinogénicité orale réalisées avec la rispéridone chez le rat et la souris, des augmentations de l'incidence des adénomes hypophysaires (souris), des adénomes du pancréas endocrine (rat) et des adénomes de la glande mammaire (chez les deux espèces) ont été observées. Le potentiel carcinogène du palmitate de palipéridone injecté par voie intramusculaire a été évalué chez le rat. Une augmentation statistiquement significative des adénocarcinomes des glandes mammaires chez les rats femelles à 10, 30 et 60 mg/kg/mois a été observée. Les rats mâles ont montré une augmentation statistiquement significative des adénomes et des carcinomes des glandes mammaires à 30 et 60 mg/kg/mois, ce qui correspond à 1,2 et 2,2 fois le niveau d'exposition chez l'homme à la dose maximale recommandée de 150 mg. Ces tumeurs peuvent être liées à un antagonisme D2 dopaminergique prolongé et à une hyperprolactinémie. La signification de ces données tumorales chez les rongeurs en termes de risque pour l'espèce humaine est inconnue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Polysorbate 20 (E 432)
Macrogol
Acide citrique monohydraté (E 330)
Phosphate disodique (E 339)
Dihydrogénophosphate de sodium monohydraté
Hydroxyde de sodium (E 542) (pour ajustement du pH)
Eau pour injection

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie (copolymère d'oléfine cyclique) munie d'une tige de piston et d'un prolongateur de collerette/butée avec un bouchon de piston (caoutchouc bromobutyle) et un capuchon d'embout, fournie avec deux aiguilles pour injection (aiguille de sécurité de 22 g x 1½ pouce, 38 mm x 0,7 mm et aiguille de sécurité de 23 g x 1 pouce, 25 mm x 0,6 mm).

Tailles d'emballage :

L'emballage contient 1 seringue préremplie et 2 aiguilles.

[Pack d'instauration du traitement :]

Chaque emballage comprend 1 boîte contenant Paliperidone EG en seringue préremplie de 150 mg avec 2 aiguilles et 1 boîte contenant Paliperidone EG en seringue préremplie de 100 mg avec 2 aiguilles.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
B-1020 Bruxelles

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

Paliperidone EG 25 mg : BE663001
Paliperidone EG 50 mg : BE663002
Paliperidone EG 75 mg : BE663003
Paliperidone EG 100 mg : BE663004
Paliperidone EG 150 mg : BE663005
Paliperidone EG 150 mg + EG 100 mg : BE663006

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

05/08/2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 08/2024.