RESUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

INVEGA 3 mg, comprimé à libération prolongée
INVEGA 6 mg, comprimé à libération prolongée
INVEGA 9 mg, comprimé à libération prolongée
INVEGA 12 mg, comprimé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient 3 mg de palipéridone.
Chaque comprimé à libération prolongée contient 6 mg de palipéridone.
Chaque comprimé à libération prolongée contient 9 mg de palipéridone.
Chaque comprimé à libération prolongée contient 12 mg de palipéridone.

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé de 3 mg contient 13,2 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Comprimés blancs en forme de gélule de 11 mm de longueur sur 5 mm de diamètre, constitués de trois couches portant l'inscription « PAL 3 »
Comprimés beiges en forme de gélule de 11 mm de longueur sur 5 mm de diamètre, constitués de trois couches portant l'inscription « PAL 6 »
Comprimés roses en forme de gélule de 11 mm de longueur sur 5 mm de diamètre, constitués de trois couches portant l'inscription « PAL 9 »
Comprimés jaune en forme de gélule de 11 mm de longueur sur 5 mm de diamètre, constitués de trois couches portant l'inscription « PAL 12 »

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

INVEGA est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent de 15 ans et plus.
INVEGA est indiqué dans le traitement des troubles schizo-affectifs chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Trouble schizo-affectif (adultes)

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

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

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

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

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

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

Population pédiatrique

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

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

Adolescents pesant ≥ 51 kg*:* la dose quotidienne maximale recommandée d'INVEGA est de 12 mg.

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

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

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

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

formulation à libération prolongée, INVEGA ne doit être administré que chez des patients pouvant avaler le comprimé en entier.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

à une température extrême, traitement concomitant par des médicaments ayant une activité anticholinergique ou existence d'une déshydratation.

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

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

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

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

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

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

Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire
Un syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez des patients traités par des médicaments antagonistes des récepteurs alpha 1a-adrénergiques, tels que INVEGA (voir rubrique 4.8).

Le SIHP peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'opération. L'utilisation actuelle ou antérieure de médicaments ayant un effet antagoniste des récepteurs alpha 1a-adrénergiques doit être portée à la connaissance du chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention chirurgicale. Le bénéfice potentiel de l'arrêt du traitement par alpha 1-bloquant avant l'intervention chirurgicale de la cataracte n'a pas été établi et doit être mis en balance avec le risque d'arrêt du traitement antipsychotique.

Excipients
Teneur en lactose (*ne concerne que les comprimés de 3 mg*)
Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Teneur en sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, 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 INVEGA est prescrit concomitamment avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, par exemple les antiarythmiques de Classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) et les antiarythmiques de Classe III (par exemple, amiodarone, sotalol),

certains antihistaminiques, certains autres antipsychotiques et certains antipaludéens (par exemple, méfloquine).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de la palipéridone pendant la grossesse.

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

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Adultes
Résumé du profil de sécurité d'emploi

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

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

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

Liste récapitulative des effets indésirables

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

Classes de Systèmes Organes	**Effet indésirable**				
	Fréquence				
	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Indéterminée**
Infections et infestations		bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, infection des voies urinaires, grippe	pneumonie, infection des vois respiratoires, cystite, infection auriculaire, 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	

Classes de Systèmes Organes	Effet indésirable				
	Fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Indéterminée
Affections endocriniennes			hyperprolactinémie[a]	sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique[c], présence de glucose dans les urines	
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 triglycérides sanguins	intoxication à l'eau, acidocétose diabétique[c], hypoglycémie, polydipsie, augmentation du cholestérol sanguin	hyperinsulinémie
Affections psychiatriques	insomnie[e]	manie, agitation, dépression, anxiété	trouble du sommeil, état de confusion, diminution de la libido, anorgasmie, nervosité, cauchemar	catatonie, somnambulisme, émoussement affectif[c]	
Affections du système nerveux	parkinsonisme[b], akathisie[b], sédation/somnolence, céphalée	dystonie[b], sensation vertigineuse, dyskinésie[b], tremblement[b]	dyskinésie tardive, convulsion[e], syncope, hyperactivité, psychomotrice, vertige orthostatique, perturbation de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie	syndrome malin des neuroleptiques, ischémie cérébrale, non réponse aux stimuli[c], perte de conscience, diminution du niveau de la conscience[c], coma diabétique[c], trouble de l'équilibre, coordination anormale, titubation céphalique[c]	

Classes de Systèmes Organes	Effet indésirable				
	Fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Indéterminée
Affections oculaires		vision trouble	photophobie, conjonctivite, sécheresse oculaire	glaucome, trouble du mouvement oculaire[c], révulsion oculaire[c], augmentation du larmoiement, hyperémie oculaire	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			vertiges, acouphènes, douleur auriculaire		
Affections cardiaques		bloc auriculo ventriculaire, trouble de la conduction, allongement de l'intervalle QT, bradycardie, tachycardie	arythmie sinusale, électrocardiogramme anormal, palpitations	fibrillation auriculaire, syndrome de la tachycardie orthostatique posturale[c]	
Affections vasculaires		hypotension orthostatique, hypertension	hypotension	embolie pulmonaire, thrombose veineuse, ischémie, bouffées de chaleur	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		douleur pharyngolaryngée, toux, congestion nasale	dyspnée, sifflements, épistaxis	syndrome d'apnée du sommeil, hyperventilation, pneumonie d'aspiration, congestion des voies respiratoires, dysphonie	congestion pulmonaire

Classes de Systèmes Organes	Effet indésirable				
	Fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Indéterminée
Affections gastro-intestinales		douleur abdominale, gêne abdominale, vomissement, nausée, constipation, diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale, douleur dentaire	gonflement de la langue, gastro-entérite, dysphagie, flatulence	pancréatite[c], occlusion intestinale, iléus, incontinence fécale, fécalome[c], chéilite	
Affections hépatobiliaires		augmentation des transaminases	augmentation des gamma-glutamyltransférases, augmentation des enzymes hépatiques	jaunisse	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		prurit, rash	urticaire, alopécie, eczéma, acné	angioedème, toxidermie[c], hyperkératose, sécheresse cutanée, érythème, dyschromie cutanée, dermatite séborrhéique, pellicules	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		douleur musculo-squelettique, douleur dorsale, arthralgie	augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, spasmes musculaires, raideur articulaire, tuméfaction articulaire, faiblesse musculaire, douleur au niveau du cou	rhabdomyolyse[c], posture anormale[c]	
Affections du rein et des voies urinaires			incontinence urinaire, pollakiurie, rétention urinaire, dysurie		

Classes de Systèmes Organes	Effet indésirable				
	Fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Indéterminée
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales				syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir rubrique 4.6)[c]	
Affections des organes de reproduction et du sein		aménorrhée	dysfonctionnement érectile, trouble de l'éjaculation, trouble menstruel[e], galactorrhée, dysfonction sexuelle, douleur mammaire, gêne mammaire	priapisme[c], menstruation retardée[c], gynécomastie, engorgement mammaire, accroissement mammaire[c], écoulement mammaire, écoulement vaginal	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		pyrexie, asthénie, fatigue	œdème de la face, œdème[e], frissons, augmentation de la température corporelle, démarche anormale, soif, douleur thoracique, gêne 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 lors des études cliniques INVEGA mais observé dans l'environnement post-commercialisation avec la palipéridone.

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

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

Effets indésirables observés avec les formulations à base de rispéridone

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

l'autre. En plus des effets indésirables ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été observés lors de l'utilisation de produits à base de rispéridone et peuvent être attendus avec INVEGA.
Affections psychiatriques: trouble des conduites alimentaires lié au sommeil
Affections du système nerveux: trouble cérébrovasculaire
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 de certains effets indésirables
Symptômes extrapyramidaux (SEP)
Dans les essais cliniques dans la schizophrénie, il n'a pas été observé de différence entre le placebo et les doses de 3 et 6 mg d'INVEGA. Un effet dose-dépendant a été observé pour les SEP aux 2 doses les plus élevées d'INVEGA (9 et 12 mg). Dans les études dans les troubles schizo-affectifs, l'incidence des SEP a été observée à un taux plus élevé dans tous les groupes de doses par rapport au placebo, sans corrélation claire avec la dose.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
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
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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

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

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

Efficacité clinique
Schizophrénie
L'efficacité d'INVEGA dans le traitement de la schizophrénie a été établie au cours de 3 études multicentriques, contrôlées versus placebo, en double aveugle, de 6 semaines, chez des sujets répondant aux critères du DSM-IV de la schizophrénie. Les doses d'INVEGA, variables selon les 3 études, allaient de 3 à 15 mg une fois par jour. Le critère primaire d'efficacité a été défini comme la diminution des scores totaux à l'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) comme

indiqué dans le tableau ci-dessous. L'échelle PANSS est un inventaire validé de plusieurs items portant sur cinq facteurs afin d'évaluer : les symptômes positifs, les symptômes négatifs, les pensées désorganisées, l'excitation/l'hostilité incontrôlée et l'anxiété/la dépression. Toutes les doses d'INVEGA testées se sont différenciées du placebo au jour 4 ($p < 0,05$). Les critères secondaires prédéfinis incluaient l'échelle PSP (Personal and Social Performance) et l'échelle CGI-S (Clinical Global Impression-Severity). Dans chacune des 3 études, INVEGA était supérieur au placebo sur la PSP et la CGI-S. L'efficacité a également été évaluée en calculant la réponse au traitement (définie comme une diminution du score total à l'échelle PANSS ≥ 30%) en tant que critère d'évaluation secondaire.

Études sur la schizophrénie : Score total à l'échelle Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) pour la schizophrénie – Variations entre l'état initial et la dernière évaluation - Données en LOCF dans les études R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, et R076477-SCH-305 : Analyse en intention de traiter

	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
R076477-SCH-303	(N = 126)		(N = 123)	(N = 122)	(N = 129)
Moyenne à la ligne de base (ET)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Variation moyenne (ET)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
Valeur de p (vs. placebo)			<0,001	<0,001	<0,001
Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
R076477-SCH-304	(N = 105)		(N = 111)		(N = 111)
Moyenne à la ligne de base (ET)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Variation moyenne (ET)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
Valeur de p (vs. placebo)			0,006		<0,001
Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
R076477-SCH-305	(N = 120)	(N = 123)		(N = 123)	
Moyenne à la ligne de base (ET)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Variation moyenne (ET)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
Valeur de p (vs. placebo)		<0,001		<0,001	
Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

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

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

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

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

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

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

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

Études des troubles schizo-affectifs : Paramètre d'efficacité primaire, Variation du score total sur l’échelle PANSS par rapport à l’état initial dans les études R076477-SCA-3001 et R076477-SCA-3002 : Analyse en intention de traiter

	Placebo	INVEGA Faible dose (3-6 mg)	INVEGA Dose élevée (9-12 mg)	INVEGA Dose flexible (3-12 mg)
R076477-SCA-3001	(N=107)	(N=105)	(N=98)	
Moyenne à la ligne de base (ET)	91,6 (12,5)	95,9 (13,0)	92,7 (12,6)	
Variation moyenne (ET)	-21,7 (21,4)	-27,4 (22,1)	-30,6 (19,1)	
Valeur de p (vs. placebo)		0,187	0,003	
Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)		-3,6 (2,7)	-8,3 (2,8)	
R076477-SCA-3002	(N=93)			(N=211)
Moyenne à la ligne de base (ET)	91,7 (12,1)			92,3 (13,5)
Variation moyenne (ET)	-10,8 (18,7)			-20,0 (20,23)
Valeur de p (vs. placebo)				< 0,001
Diff. des moyennes des moindres carrés (ES)				-13,5 (2,63)

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

Études des troubles schizo-affectifs : Paramètre d'efficacité secondaire, Proportion de patients répondeurs lors de la dernière observation rapportée (LOCF): Études R076477-SCA-3001 et R076477-SCA-3002 : Analyse en intention de traiter				
	Placebo	INVEGA Faible dose (3-6 mg)	INVEGA Dose élevée (9-12 mg)	INVEGA Dose flexible (3-12 mg)
R076477-SCA-3001				
N	107	104	98	
Répondeur, n (%)	43 (40,2)	59 (56,7)	61 (62,2)	
Non-répondeur, n (%)	64 (59,8)	45 (43,3)	37 (37,8)	
Valeur de p (vs. placebo)	--	0,008	0,001	
R076477-SCA-3002				
N	93			210
Répondeur, n (%)	26 (28,0)			85 (40,5)
Non-répondeur, n (%)	67 (72,0)			125 (59,5)
Valeur de p (vs. placebo)	--			0,046

Réponse définie comme une diminution du score total initial à l'échelle PANSS ≥ 30% et un score CGI-C ≤ 2

Dans un essai à long terme conçu pour évaluer le maintien de l'efficacité, la formulation injectable à action prolongée de palipéridone était significativement plus efficace que le placebo dans le maintien du contrôle des symptômes et la prévention des rechutes des symptômes psychotiques, maniaques et dépressifs des troubles schizo-affectifs. Après avoir été traités avec succès pour un épisode psychotique ou de l'humeur aigü pendant 13 semaines et stabilisés pendant 12 semaines supplémentaires avec la formulation injectable à action prolongée de palipéridone (doses allant de 50 à 150 mg) les patients étaient ensuite randomisés en double-aveugle pour une période de l'étude de 15 mois dans la prévention des rechutes pour continuer soit la formulation injectable à action prolongée de palipéridone soit le placebo jusqu'à la survenue d'une rechute des symptômes schizo-affectifs. L'étude a montré un temps significativement plus long de la rechute chez les patients traités avec la formulation injectable à action prologée 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 INVEGA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des troubles schizo-affectifs. (Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

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

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

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

Réponse définie comme une diminution du score total initial à l'échelle PANSS ≥ 20%
Note: Les variations négatives des scores correspondent à une amélioration. LOCF = last observation carried forward (Dernière observation rapportée).
* Groupe à dose intermédiaire: 3 mg pour les sujets < 51 kg, 6 mg pour les sujets ≥ 51 kg
** Groupe à dose élevée: 6 mg pour les sujets < 51 kg, 12 mg pour les sujets ≥ 51 kg

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

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

26 semaines		
Répondeur, n (%)	86 (76.8)	93 (81.6)
Non-répondeur, n (%)	26 (23.2)	21 (18.4)
P value (vs aripiprazole)	0.444	

Réponse définie comme une diminution du score total initial à l'échelle PANSS ≥ 20%
Note: Les variations négatives des scores correspondent à une amélioration. LOCF = last observation carried forward (Dernière observation rapportée).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

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

Encre d'impression
Oxyde de fer (noir) (E172)
Propylène glycol
Hypromellose

6 mg
Noyau
Oxyde de polyéthylène 200K
Chlorure de sodium
Povidone (K29-32)
Acide stéarique
Butylhydroxytoluène (E321)
Oxyde de polyéthylène 7000K
Oxyde ferrique (rouge) (E172)
Hydroxyéthylcellulose

Polyéthylène glycol 3350
Acétate de cellulose

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

Encre d'impression
Oxyde de fer (noir) (E172)
Propylène glycol
Hypromellose

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

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

Encre d'impression
Oxyde de fer (noir) (E172)
Propylène glycol
Hypromellose

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

Pelliculage

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

Encre d'impression
Oxyde de fer (noir) (E172)
Propylène glycol
Hypromellose

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Conditionnement de 30 et 350 comprimés à libération prolongée.

Plaquettes thermoformées :

Plaquettes thermoformées avec sécurité-enfant en polyamide orienté (OPA)-aluminium-chlorure de polyvinyle (PVC)/couche aluminium pour extraction du comprimé.
Conditionnements de 14, 28, 30, 49, 56, et 98 comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

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

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

3 mg
EU/1/07/395/041 - 044
EU/1/07/395/057 - 058
EU/1/07/395/067

6 mg
EU/1/07/395/045 - 048
EU/1/07/395/059 - 060
EU/1/07/395/070

9 mg
EU/1/07/395/049 - 052
EU/1/07/395/061 - 062
EU/1/07/395/073

12 mg
EU/1/07/395/053 - 056
EU/1/07/395/063 - 064
EU/1/07/395/076

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

Date de première autorisation : 25 juin 2007
Date de dernier renouvellement : 14 mai 2012

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

09/07/2024

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