ANNEXE I 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 apparaître lors de l'ajustement de l'un ou des deux médicaments. L'arrêt progressif du traitement stimulant est recommandé (voir rubrique 4.5).

Leucopénie, neutropénie et agranulocytose

Des cas de leucopénie, 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 10⁹/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.

<u>Fertili</u>té

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* (\geq 1/10), *fréquent* (\geq 1/100, <1/10), *peu fréquent* (\geq 1/1000, <1/100), *rare* (\geq 1/10000, <1/1000), *très rare* (<1/10000) 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	Effet indésirable					
Systèmes	Fréquence					
Organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Indéterminé	
			_		e	
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, onychomyco se, cellulite, acarodermati te		
Affections			diminution de la	agranulocyto		
hématologiq			numération des	se ^c ,		
ues et du			globules blancs,	neutropénie,		
système			thrombocytopén	augmentatio		
lymphatique			ie, anémie,	n de la		
			diminution de	numération		
			l'hématocrite	des		
Affections				éosinophiles réaction		
du système				anaphylactiq		
immunitaire				ue,		
······································				hypersensibil ité		

Classes de	Effet indésirable				
Systèmes	Fréquence				
Organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Indéterminé e
Affections endocrinienn es			hyperprolactiné mie ^a	sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétiqu e ^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 , hypoglycémi e, polydipsie, augmentatio n du cholestérol sanguin	hyperinsuliné mie
Affections psychiatriqu es	insomnie	manie, agitation, dépression, anxiété	trouble du sommeil, état de confusion, diminution de la libido, anorgasmie, nervosité, cauchemar	catatonie, somnambulis me, émoussemen t affectif ^c	
Affections du système nerveux	parkinsonisme ^b , akathisie ^b , sédation/somnol ence, céphalée	dystonie ^b , sensation vertigineuse, dyskinésie ^b , tremblement ^b	dyskinésie tardive, convulsione, syncope, hyperactivité, psychomotrice, vertige orthostatique, perturbation de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie	syndrome malin des neuroleptiqu es, 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	Effet indésirable	;			
Systèmes	Fréquence				
Organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Indéterminé e
Affections oculaires		vision trouble	photophobie, conjonctivite, sécheresse oculaire	glaucome, trouble du mouvement oculaire ^c , révulsion oculaire ^c , augmentatio n 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, électrocardiogra mme 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 médiastinale s		douleur pharyngolaryn gée, toux, congestion nasale	dyspnée, sifflements, épistaxis	syndrome d'apnée du sommeil, hyperventilat ion, pneumonie d'aspiration, congestion des voies respiratoires, dysphonie	congestion pulmonaire

Classes de	Effet indésirable				
Systèmes Organes	Fréquence Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Indéterminé e
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 hépatobiliair es		augmentation des transaminases	augmentation des gamma- glutamyltransfér ases, augmentation des enzymes hépatiques	jaunisse	
Affections de la peau et du tissu sous- cutané		prurit, rash	urticaire, alopécie, eczéma, acné	angioedème, toxidermie ^c , hyperkératos e, 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	rhabdomyoly se ^c , posture anormale ^c	
Affections du rein et des voies urinaires			incontinence urinaire, pollakiurie, rétention urinaire, dysurie		

Classes de	Effet indésirable				
Systèmes	Fréquence				
Organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Indéterminé e
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales				syndrome de sevrage médicamente ux néonatal (voir rubrique 4.6)°	
Affections des organes de reproduction et du sein		aménorrhée	dysfonctionnem ent érectile, trouble de l'éjaculation, trouble menstruele, galactorrhée, dysfonction sexuelle, douleur mammaire, gêne mammaire	priapisme ^c , menstruation retardée ^c , gynécomasti e, engorgement mammaire, accroisseme nt mammaire ^c , écoulement mammaire, écoulement vaginal	
Troubles généraux et anomalies au site d'administra tion		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 médicamente ux ^c induration ^c	
Lésions, intoxications et complication s liées aux procédures			chute		

- ^a Se référer à « Hyperprolactinémie » ci-dessous.
- b Se référer à « Symptômes extrapyramidaux » ci-dessous
- ° Non observé lors des études cliniques INVEGA mais observé dans l'environnement postcommercialisation 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.
- ^c 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 \geq 7% par rapport au groupe placebo (1%). Dans l'étude portant sur deux groupes de doses (voir rubrique 5.1), la prise de poids \geq 7% était de 3% dans le groupe à la dose la plus faible (3–6 mg), de 7% dans le groupe à la dose la plus élevée (9–12 mg) et de 1% dans le groupe placebo.

Hyperprolactinémie

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

Effets de classe

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

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

Sujet âgé

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

Population pédiatrique

Résumé du profil de sécurité d'emploi

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

Symptômes extrapyramidaux (SEP)

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

Prise de poids

Dans l'étude à court terme contrôlée versus placebo réalisée à dose fixe chez l'adolescent, le pourcentage de sujets ayant présenté une prise de poids ≥ 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 le système national de déclaration – voir <u>Annexe V</u>.

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	INVEGA	INVEGA	INVEGA
		3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
R076477-SCH-303	(N = 126)		(N = 123)	(N = 122)	(N = 129)
Moyenne à la ligne de	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
base (ET)					
Variation moyenne (ET)	-4,1 (23,16)		-17,9	-17,2	-23,3
Valeur de p (vs. placebo)			(22,23)	(20,23)	(20,12)
Diff. des moyennes des			< 0,001	<0,001	<0,001
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	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
base (ET)					
Variation moyenne (ET)	-8,0 (21,48)		-15,7		-17,5
Valeur de p (vs. placebo)			(18,89)		(19,83)
Diff. des moyennes des			0,006		<0,001
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	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
base (ET)					
Variation moyenne (ET)	-2,8 (20,89)	-15,0		-16,3	
Valeur de p (vs. placebo)		(19,61)		(21,81)	
Diff. des moyennes des		<0,001		<0,001	
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-SCI	I-304, et R0764	177-SCH-305 : .	Analyse en inte	ntion de traiter
	Placebo	INVEGA	INVEGA	INVEGA	INVEGA
		3 mg	6 mg	9 mg	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 \geq 30% et un score CGI-C \leq 2) en tant que critère d'évaluation secondaire.

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

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

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

R0/64//-SCA-3002 : Analy	yse en intention d	R0/64//-SCA-3002: Analyse en intention de traiter					
	Placebo	INVEGA	INVEGA	INVEGA			
		Faible dose	Dose élevée	Dose flexible			
		(3-6 mg)	(9-12 mg)	(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.

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

Réponse définie comme une diminution du score total initial à l'échelle PANSS ≥ 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 \geq 20% à la semaine 26 était numériquement comparable entre les 2 groupes de traitement.

Etude chez l'adolescent schizophrène: R076477-PSZ-3003: 26 semaines, dose flexible, contrôlée par				
rapport à un comparateur actif. Analyse en Intention de Traiter. Critère de jugement : Proportion de				
patients répondeurs lors de la der	nière observation rapportée (LOCI	F) par rapport à l'état initial.		
	INVEGA Aripiprazole			
	3-9 mg	5-15 mg		

	N=112	N=114
Variation du score PANSS à		
8 semaines en phase aigüe		
Moyenne à la ligne de base	89.6 (12.22)	92.0 (12.09)
(ET)	-19.3 (13.80)	-19.8 (14.56)
Variation moyenne (ET)	0.935	
Valeur de p (vs. aripiprazole)	0.1 (1.83)	
Diff. des moyennes des		
moindres carrés (ES)		
Variation du score PANSS à		
26 semaines		
Moyenne à la ligne de base	89.6 (12.22)	92.0 (12.09)
(ET)	-25.6 (16.88)	-26.8 (18.82)
Variation moyenne (ET)	0.877	
Valeur de p (vs. aripiprazole)	-0.3 (2.20)	
Diff. des moyennes des		
moindres carrés (ES)		
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 ¹⁴C-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 \leq 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 \geq 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 \ge 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.

<u>Sexe</u>

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

<u>6 mg</u>

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:

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

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

Ou

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

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

Ou

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/1/07/395/001 - 005

EU/1/07/395/021 - 025

EU/1/07/395/041 - 044

EU/1/07/395/057 - 058

EU/1/07/395/065 - 067

6 mg

EU/1/07/395/006 - 010

EU/1/07/395/026 - 030

EU/1/07/395/045 - 048

EU/1/07/395/059 - 060

EU/1/07/395/068 - 070

9 mg

EU/1/07/395/011 - 015

EU/1/07/395/031 - 035

EU/1/07/395/049 - 052

EU/1/07/395/061 - 062

EU/1/07/395/071 - 073

12 mg

EU/1/07/395/016 - 020

EU/1/07/395/036 - 040

EU/1/07/395/053 - 056 EU/1/07/395/063 - 064 EU/1/07/395/074 - 076

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE 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

JJ mois AAAA

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Janssen-Cilag SpA Via C. Janssen IT-04100 Borgo San Michele Latina Italie

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE POUR PLAQUETTE THERMOFORMÉE PVC/PCTFE/ALUMINIUM (pour plaquette thermoformée blanche et transparente)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

INVEGA 3 mg comprimés à libération prolongée

INVEGA 6 mg comprimés à libération prolongée

INVEGA 9 mg comprimés à libération prolongée

INVEGA 12 mg comprimés à libération prolongée

palipéridone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

3 mg comprimés

Contient du lactose. Voir la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés à libération prolongée

28 comprimés à libération prolongée

30 comprimés à libération prolongée

49 comprimés à libération prolongée

56 comprimés à libération prolongée

98 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Avaler en entier, ne pas mâcher, diviser ou écraser.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

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

- 10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU
- 11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

```
3 mg
14 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/065 - TRANSPARENT
28 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/001 – TRANSPARENT
30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/002 – TRANSPARENT
49 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/003 – TRANSPARENT
56 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/004 – TRANSPARENT
98 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/005 – TRANSPARENT
14 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/066 - BLANC
28 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/021 – BLANC
30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/022 – BLANC
49 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/023 – BLANC
56 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/024 – BLANC
98 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/025 – BLANC
6 mg
14 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/068 - TRANSPARENT
28 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/006 - TRANSPARENT
30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/007 - TRANSPARENT
49 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/008 - TRANSPARENT
56 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/009 - TRANSPARENT
98 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/010 - TRANSPARENT
14 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/069 - BLANC
28 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/026 - BLANC
30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/027 - BLANC
49 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/028 - BLANC
56 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/029 - BLANC
98 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/030 - BLANC
```

```
9 mg
14 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/071 - TRANSPARENT
28 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/011 - TRANSPARENT
30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/012 - TRANSPARENT
49 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/013 – TRANSPARENT
56 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/014 - TRANSPARENT
98 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/015 – TRANSPARENT
14 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/072 – BLANC
28 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/031 – BLANC
30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/032 – BLANC
49 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/033 – BLANC
56 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/034 – BLANC
98 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/035 – BLANC
12 mg
14 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/074 - TRANSPARENT
28 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/016 - TRANSPARENT
30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/017 - TRANSPARENT
49 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/018 - TRANSPARENT
56 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/019 - TRANSPARENT
98 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/020 - TRANSPARENT
14 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/075 - BLANC
28 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/036 - BLANC
30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/037 - BLANC
49 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/038 - BLANC
56 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/039 - BLANC
```

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

98 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/040 - BLANC

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

invega 3 mg invega 6 mg invega 9 mg invega 12 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18.	IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
PC:	
SN:	
NN:	

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE THERMOFORMÉE PVC-PTFE/ALU DE 7 ET 10 COMPRIMÉS (pour plaquette thermoformée blanche et transparente)

	1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT		
	INVEGA 3 mg comprimés à libération prolongée INVEGA 6 mg comprimés à libération prolongée INVEGA 9 mg comprimés à libération prolongée INVEGA 12 mg comprimés à libération prolongée		
	palipéridone		
	2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ		
	Janssen-Cilag International NV		
	3. DATE DE PÉREMPTION		
	EXP MM/AAAA		
	4. NUMÉRO DE LOT		
	Lot		
Γ	5. AUTRES		

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE POUR PLAQUETTE THERMOFORMÉE OPA-ALUMINIUM-PVC/ALUMINIUM

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

INVEGA 3 mg comprimés à libération prolongée

INVEGA 6 mg comprimés à libération prolongée

INVEGA 9 mg comprimés à libération prolongée

INVEGA 12 mg comprimés à libération prolongée

palipéridone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

3 mg comprimés

Contient du lactose. Voir la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés à libération prolongée

28 comprimés à libération prolongée

49 comprimés à libération prolongée

56 comprimés à libération prolongée

98 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Avaler en entier, ne pas mâcher, diviser ou écraser.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

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

- 10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU
- 11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

3 mg

14 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/067

28 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/041

49 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/042

56 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/043

98 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/044

6 mg

14 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/070

28 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/045

49 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/046

56 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/047

98 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/048

9 mg

14 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/073

28 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/049

49 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/050

56 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/051

98 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/052

12 mg

14 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/076

28 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/053

49 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/054

56 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/055

98 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/056

13. NUMÉRO DU LOT

14	CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE	
17.	COMPITIONS DE L'RESCRIPTION ET DE DELL'INMICE	

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

invega 3 mg invega 6 mg invega 9 mg invega 12 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: SN: NN:

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE THERMOFORMÉE OPA-ALU-PVC/ALU DE 7 COMPRIMÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

INVEGA 3 mg comprimés à libération prolongée

INVEGA 6 mg comprimés à libération prolongée

INVEGA 9 mg comprimés à libération prolongée

INVEGA 12 mg comprimés à libération prolongée

palipéridone

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP MM/AAAA

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Lu, Ma, Me, Je, Ve, Sa, Di

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

INVEGA 3 mg comprimés à libération prolongée

INVEGA 6 mg comprimés à libération prolongée

INVEGA 9 mg comprimés à libération prolongée

INVEGA 12 mg comprimés à libération prolongée

palipéridone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

3 mg comprimés

Contient du lactose. Voir la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés à libération prolongée 350 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Avaler en entier, ne pas mâcher, diviser ou écraser.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

- 10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU
- 11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

3 mg

30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/057 350 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/058

6 mg

30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/059 350 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/060

9 mg

30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/061 350 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/062

12 mg

30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/063 350 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/064

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

invega 3 mg

invega 6 mg invega 9 mg invega 12 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: SN: NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

INVEGA 3 mg comprimés à libération prolongée

INVEGA 6 mg comprimés à libération prolongée

INVEGA 9 mg comprimés à libération prolongée

INVEGA 12 mg comprimés à libération prolongée

palipéridone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

3 mg comprimés

Contient du lactose. Voir la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés à libération prolongée 350 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Avaler en entier, ne pas mâcher, diviser ou écraser.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

- 10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU
- 11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

3 mg

30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/057 350 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/058

6 mg

30 comprimés à libération prolongée – EU/1/07/395/059 350 comprimés à libération prolongée – EU/1/07/395/060

9 mg

30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/061 350 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/062

12 mg

30 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/063 350 comprimés à libération prolongée - EU/1/07/395/064

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

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

Palipéridone

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

- 1. Qu'est-ce que INVEGA et dans quel cas est-il utilisé
- 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre INVEGA
- 3. Comment prendre INVEGA
- 4. Quels sont les effets indésirables éventuels
- 5. Comment conserver INVEGA
- 6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que INVEGA et dans quel cas est-il utilisé?

INVEGA contient la substance active palipéridone qui appartient à la classe des antipsychotiques.

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

La schizophrénie est un trouble comportant des symptômes tels que entendre des choses, voir ou percevoir des choses qui ne sont pas là, avoir des croyances erronées, avoir des suspicions inhabituelles, être en retrait, avoir un langage incohérent, et un émoussement du comportement et des émotions. Les personnes présentant ce trouble peuvent également se sentir déprimées, anxieuses, coupables, ou tendues.

INVEGA est également utilisé pour traiter les troubles schizo-affectifs chez l'adulte.

Les troubles schizo-affectifs sont un état mental dans lequel une personne éprouve un ensemble de symptômes de la schizophrénie (tels qu'indiqués ci-dessus) associés à des symptômes de troubles de l'humeur (se sentir euphorique, se sentir triste, se sentir agité, distrait, difficulté à dormir, parler beaucoup, perte d'intérêt dans les activités quotidiennes, dormir trop ou trop peu, manger trop ou trop peu et pensées suicidaires récurrentes).

INVEGA peut aider à soulager les symptômes de votre maladie et empêcher vos symptômes de revenir.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre INVEGA ?

Ne prenez jamais INVEGA

- si vous êtes allergique à la palipéridone, à la rispéridone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés en rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre INVEGA.

- Les patients présentant des troubles schizo-affectifs traités par ce médicament doivent faire l'objet d'un suivi attentif afin de détecter un éventuel basculement des symptômes maniaques vers des symptômes dépressifs.
- Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients âgés déments. Toutefois, les patients âgés déments, qui sont traités par d'autres types de médicaments similaires, peuvent présenter des risques accrus d'attaque cérébrale ou de décès. (voir rubrique 4, Quels sont les effets indésirables éventuels).
- si vous avez la maladie de Parkinson ou une démence.
- si l'on a diagnostiqué précédemment chez vous un état dont les symptômes incluent une température élevée et une raideur musculaire (également connu comme le Syndrome Malin des Neuroleptiques).
- si vous avez déjà présenté des mouvements anormaux de la langue ou du visage (dyskinésie tardive).
 - Vous devez être informé que ces deux états peuvent être causés par ce type de médicament.
- si vous savez que vous avez eu dans le passé un faible taux de globules blancs (qui peut ou non avoir été causé par d'autres médicaments).
- si vous êtes diabétique ou sujet au diabète.
- si vous avez une maladie cardiaque ou un traitement pour une maladie cardiaque qui vous rend sujet à une tension artérielle basse.
- si vous êtes épileptique.
- si vous avez des difficultés à avaler, des troubles gastriques ou intestinaux qui réduisent votre capacité à avaler ou éliminer la nourriture par des mouvements intestinaux normaux.
- si vous avez une maladie associée à une diarrhée.
- si vous avez des problèmes au niveau des reins.
- si vous avez des problèmes au niveau du foie.
- si vous avez érection prolongée et/ou douloureuse.
- si vous avez des difficultés à contrôler votre température corporelle ou une température élevée.
- si vous avez un taux anormalement élevé d'hormone prolactine dans votre sang ou si vous avez une tumeur, potentiellement liée à la prolactine.
- si vous ou quelqu'un de votre famille avez des antécédents de formation de caillots sanguins, car la prise d'antipsychotiques a été associée à la formation de caillots sanguins.

Si vous présentez un de ces états, parlez-en à votre médecin car il/elle voudra peut-être adapter votre posologie ou vous suivre pendant quelque temps.

Puisqu'un taux dangereusement faible d'un certain type de globules blancs nécessaires pour lutter contre les infections dans votre sang a été très rarement observé chez les patients prenant INVEGA, votre médecin peut vérifier votre numération de globules blancs.

INVEGA peut entrainer une prise de poids. Une prise de poids importante peut nuire à votre santé. Votre médecin doit régulièrement mesurer votre poids.

Puisque des diabètes ou l'aggravation de diabètes préexistants ont été observés chez des patients prenant INVEGA, votre médecin doit rechercher des signes d'un taux élevé de sucre dans le sang. Chez les patients ayant un diabète préexistant, le glucose présent sanguin doit être régulièrement contrôlé.

Pendant une opération des yeux pour une nébulosité du cristallin (cataracte), la pupille (le cercle noir au centre de votre œil) peut ne pas se dilater correctement. De même, l'iris (la partie colorée de l'œil)

peut devenir flasque pendant l'intervention et ceci pourrait entrainer une lésion oculaire. Si vous devez être opéré des yeux, assurez-vous d'informer votre ophtalmologiste que vous prenez ce médicament.

Enfants et adolescents

INVEGA n'est pas destiné aux enfants et aux adolescents de moins de 15 ans pour le traitement de la schizophrénie.

INVEGA n'est pas destiné aux enfants et aux adolescents de moins de 18 ans pour le traitement des troubles schizo-affectifs.

Cela est dû au fait que la sécurité et l'efficacité d'INVEGA ne sont pas établis dans ces groupes d'âge.

Autres médicaments et INVEGA

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris tout autre médicament. Des anomalies de la fonction électrique au niveau du cœur peuvent se produire lorsque ce médicament est pris avec certains médicaments pour le coeur contrôlant le rythme cardiaque, ou d'autres types de médicaments comme les antihistaminiques, les antipaludéens, ou d'autres antipsychotiques.

Comme ce médicament agit principalement au niveau du cerveau, une interférence par d'autres médicaments (ou par l'alcool) agissant au niveau du cerveau peut survenir du fait d'un effet additif au niveau du fonctionnement du cerveau.

Ce médicament pouvant diminuer la tension artérielle, la prudence s'impose lorsque ce médicament est pris avec d'autres médicaments qui baissent la tension artérielle.

Ce médicament peut diminuer les effets de médicaments contre la maladie de Parkinson et le syndrome des jambes sans repos (par exemple, la lévodopa).

Les effets de ce médicament peuvent être affectés si vous prenez des médicaments qui modifient la vitesse de déplacement dans l'intestin (par exemple, le métoclopramide).

Une diminution de la dose de ce médicament doit être envisagée lorsque ce médicament est associé avec du valproate.

L'utilisation de la rispéridone orale avec ce médicament n'est pas recommandée car la combinaison des deux médicaments peut conduire à une augmentation des effets secondaires.

INVEGA doit être utilisé avec prudence avec des médicaments augmentant l'activité du système nerveux central (psychostimulants tels que méthylphénidate).

INVEGA avec l'alcool

L'alcool doit être évité pendant le traitement par ce médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Vous ne devez pas prendre ce médicament au cours de la grossesse à moins d'en avoir parlé avec votre médecin. Les symptômes suivants peuvent apparaître chez les nouveau-nés dont les mères ont utilisé la palipéridone durant le dernier trimestre (les trois derniers mois de leur grossesse) : tremblement, raideur et/ou faiblesse musculaire, endormissement, agitation, problème de respiration et difficulté à s'alimenter. Si votre bébé développe l'un de ces symptômes, vous devez contacter votre médecin. Vous ne devez pas allaiter au cours du traitement par ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Des sensations de vertige et des problèmes de vision peuvent survenir au cours du traitement par ce médicament (voir rubrique 4, Effets indésirables éventuels). Ceci doit être pris en compte lorsqu'une

vigilance totale est nécessaire, par exemple, en cas de conduite d'une voiture ou d'utilisation de machines.

Le comprimé de 3 mg d'INVEGA contient du lactose

Le comprimé de 3 mg de ce médicament contient du lactose, un type de sucre. Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

INVEGA contient du sodium

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

3. Comment prendre INVEGA?

Veillez à prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Utilisation chez l'adulte

La dose recommandée chez l'adulte est de 6 mg une fois par jour le matin. La dose peut être augmentée ou diminuée par votre médecin dans l'intervalle de dose allant de 3 mg à 12 mg une fois par jour dans la schizophrénie ou 6 mg à 12 mg une fois par jour dans les troubles schizo-affectifs. Cela dépendra de la façon dont le médicament agit sur vous.

Utilisation chez l'adolescent

La dose d'initiaiton recommandée pour le traitement de la schizophrénie chez l'adolescent de 15 ans et plus est de 3 mg une fois par jour le matin.

Chez l'adolescent pesant 51 kg ou plus, la dose peut être augmentée entre 6 mg et 12 mg une fois par jour.

Chez l'adolescent pesant moins de 51 kg, la dose peut être augmentée jusqu'à 6 mg une fois par jour.

Votre médecin décidera de la dose à vous donner. Cette dose dépendra de la façon dont le médicament agit sur vous.

Comment et quand prendre INVEGA

Ce médicament doit être pris par voie orale, avalé en entier avec de l'eau ou une autre boisson. Il ne doit pas être mâché, cassé, ou écrasé.

Ce médicament doit être pris chaque matin avec le petit déjeuner ou sans petit déjeuner, mais de la même façon chaque jour. Ne pas alterner la prise de ce médicament avec le petit déjeuner un jour et sans petit déjeuner le jour suivant.

L'ingrédient actif, la palipéridone, se dissout après avoir été avalé et l'enveloppe du comprimé est éliminée de l'organisme dans les selles.

Patients avec des troubles rénaux

Votre médecin peut ajuster votre dose de ce médicament basé sur votre fonction rénale.

Personnes âgées

Votre médecin peut réduire votre dose de ce médicament si votre fonction rénale est réduite.

Si vous avez pris plus d'INVEGA que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin. Vous pouvez présenter une somnolence, de la fatigue, des mouvements anormaux du corps, des difficultés à vous tenir debout et à marcher, une sensation de vertige due à une tension artérielle basse, et des battements anormaux du cœur.

Si vous oubliez de prendre INVEGA

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous avez oublié une dose, prenez la prochaine dose le jour suivant du jour de la oubliée. Si vous avez oublié deux doses ou plus, contactez votre médecin.

Si vous arrêtez de prendre INVEGA

N'arrêtez pas de prendre votre traitement sinon vous perdrez les effets de ce médicament. Vous ne devez pas arrêter de prendre ce médicament sans que votre médecin vous ait dit de le faire.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Ouels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin si vous :

- présentez des caillots sanguins veineux, particulièrement au niveau des jambes (les symptômes incluent gonflement, douleur et rougeur au niveau des jambes), qui peuvent se déplacer via les vaisseaux sanguins jusqu'aux poumons et provoquer une douleur dans la poitrine et une difficulté à respirer. Si vous ressentez un de ces symptômes, consultez un médecin immédiatement.
- avez une démence et présentez un changement soudain de votre état mental ou une soudaine faiblesse ou engourdissement de votre visage, bras ou jambes, particulièrement d'un côté, ou des troubles de l'élocution, même pour une courte période de temps. Ceux-ci peuvent être des signes d'un accident vasculaire cérébral.
- présentez de la fièvre, une raideur musculaire, des sueurs ou une baisse du niveau de la conscience (un trouble appelé « syndrome malin des neuroleptiques »). Un traitement médical immédiat peut être nécessaire.
- êtes un homme et présentez une érection prolongée ou douloureuse. C'est ce que l'on appelle le priapisme. Un traitement médical immédiat peut être nécessaire.
- présentez des mouvements rythmiques involontaires de la langue, la bouche et du visage. L'arrêt de la palipéridone peut être nécessaire.
- présentez une réaction allergique sévère caractérisée par de la fièvre, un gonflement de la bouche, du visage, des lèvres ou de la langue, un essoufflement, des démangeaisons, une éruption cutanée et parfois une baisse de la tension artérielle (constituant une « réaction anaphylactique »).

Effets indésirables très fréquents : peuvent affecter plus d'1 personne sur 10

- difficulté à s'endormir ou à rester endormi
- parkinsonisme: Cet état peut inclure des mouvements lents ou altérés, une sensation de raideur ou de crampe musculaire (rendant vos mouvements saccadés), et parfois même une sensation de mouvements « bloqués » qui redémarrent ensuite. D'autres signes de parkinsonisme incluent une marche trainante et lente, un tremblement au repos, une augmentation de la salive et/ou baver, et une perte d'expression du visage.
- impatience
- sensation d'être endormi ou moins alerte
- céphalée.

Effets indésirables fréquents : peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- infection thoracique (bronchite), symptômes du rhume, infection des sinus, infection urinaire, syndrome grippal
- prise de poids, augmentation de l'appétit, perte de poids, diminution de l'appétit

- humeur exaltée (manie), irritabilité, dépression, anxiété
- dystonie : C'est un état impliquant une contraction involontaire lente ou soutenue des muscles. Bien que n'importe quelle partie du corps peut être touchée (et peut entraîner une posture anormale), la dystonie implique souvent les muscles du visage, y compris des mouvements anormaux des yeux, de la bouche, de la langue ou de la mâchoire
- sensation vertigineuse
- dyskinésie : C'est un état impliquant des mouvements musculaires involontaires, et peut inclure des mouvements répétitifs, spastiques ou tordus, ou des secousses
- tremblement (secousse)
- vision trouble
- interruption de la conduction entre les parties supérieure et inférieure du cœur, conduction électrique anormale du cœur, allongement de l'intervalle QT de votre cœur, rythme cardiaque lent, rythme cardiaque rapide
- tension artérielle basse lors du passage en position debout (par conséquent, certaines personnes prenant INVEGA peuvent se sentir faible, mal ou s'évanouir lorsqu'elles se mettent debout ou se redressent soudainement), hypertension artérielle
- mal de gorge, toux, nez bouché
- douleur abdominale, gêne abdominal, vomissement, nausée, constipation, diarrhée, indigestion, sécheresse buccale, mal de dents
- augmentation des transaminases hépatiques dans votre sang
- démangeaison, éruption cutanée
- douleur osseuse ou musculaire, douleur dorsale, douleur articulaire
- absence des règles
- fièvre, faiblesse, fatigue (épuisement).

Effets indésirables peu fréquents : peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- pneumonie, infection des voies respiratoires, infection de la vessie, infection auriculaire, infection des amygdales
- diminution des globules blancs, diminution des plaquettes (cellules qui vous aident à arrêter les saignements), anémie, diminution des globules rouges
- INVEGA peut augmenter votre taux d'une hormone appelée « prolactine » retrouvée dans vos tests sanguins (ceci pouvant engendrer ou non des symptômes). Quand des symptômes d'élévation de la prolactine surviennent, ils peuvent inclure : chez l'homme gonflement des seins, difficultés à avoir ou maintenir une érection ou autres troubles sexuels, chez la femme gêne mammaire, écoulement de lait de la poitrine, absence de règles ou autres problème de votre cycle menstruel.
- diabète ou aggravation d'un diabète, taux élevé de sucre sanguin, augmentation du tour de taille, perte d'appétit entrainant malnutrition et faible poids corporel, taux élevé de triglycérides sanguins (un type de graisse)
- trouble du sommeil, confusion, diminution du désir sexuel, incapacité à atteindre l'orgasme, nervosité, cauchemars
- dyskinésie tardive (mouvements saccadés ou secousses que vous ne pouvez pas contrôler au niveau de votre visage, langue, ou d'autres parties de votre corps). Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez des mouvements rythmiques involontaires de la langue, la bouche et du visage. L'arrêt d'INVEGA peut être nécessaire.
- convulsion (crises), évanouissement, besoin impératif de bouger des parties de votre corps, sensation vertigineuse lors du passage à la position debout, perturbation de l'attention, problème d'élocution, perte ou altération du goût, sensation de la peau à la douleur et au toucher diminuée, sensation de picotement, de piqûre, ou engourdissement de la peau
- hypersensibilité des yeux à la lumière, infection oculaire ou «œil rose», sécheresse oculaire
- sensation de tournoiement (vertige), bourdonnement dans les oreilles, douleur auriculaire
- pouls irrégulier, tracé électrique anormal du cœur (électrocardiogramme ou ECG), sentiment de battements ou pulsations dans votre poitrine (palpitations)
- tension artérielle basse
- essoufflement, respiration sifflante, saignements de nez

- gonflement de la langue, infection de l'estomac ou des intestins, difficulté à avaler, flatulence
- augmentation des GGT (une enzyme du foie appelée gamma-glutamyltransférase) sanguines, augmentation des enzymes du foie de votre sang
- urticaire, perte de cheveux, eczéma, acné
- augmentation des CPK (créatine phosphokinase) dans votre sang, enzyme qui est parfois libérée lors de rupture musculaire, spasmes musculaires, enflure des articulations, faiblesse musculaire, douleur au cou
- incontinence (perte de contrôle) urinaire, envies fréquentes d'uriner, impossibilité d'uriner, douleur en urinant
- dysfonctionnement érectile, trouble de l'éjaculation
- absence de menstruation ou autres problèmes avec vos règles (chez la femme), écoulement de lait au niveau des seins, dysfonctionnement sexuel, douleur mammaire, gêne mammaire
- gonflement du visage, de la bouche, des yeux ou des lèvres, gonflement du corps, des bras ou des jambes
- frissons, augmentation de la température du corps
- changement dans votre façon de marcher
- sensation de soif
- douleur à la poitrine, gêne dans la poitrine, sensation de malaise
- chute.

Effets indésirables rares : peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000

- infection oculaire, infection fongique des ongles, infection cutanée, inflammation de la peau causée par des acariens
- nombre dangereusement faible d'un certain type de globules blancs nécessaires pour lutter contre les infections dans votre sang
- diminution d'un type de globules blancs qui aident à vous protéger contre les infections, augmentation des éosinophiles (un type de globules blancs) dans votre sang
- réaction allergique sévère caractérisée par de la fièvre, bouche, visage, lèvre ou langue gonflés, un essoufflement, des démangeaisons, une éruption cutanée, et parfois une chute de la pression sanguine, réaction allergique
- sucre dans les urines
- sécrétion inappropriée d'une hormone qui contrôle le volume d'urine
- complications des diabètes non contrôlé pouvant engager le pronostic vital
- prise excessive d'eau pouvant être dangereuse, faible taux de sucre dans le sang, consommation excessive d'eau, augmentation du cholestérol dans votre sang
- somnambulisme
- absence de mouvement ou de réponse pendant l'état éveillé (catatonie)
- manque d'émotion
- syndrome malin des neuroleptiques (confusion, réduction ou perte de la conscience, forte fièvre, raideur musculaire sévère)
- perte de conscience, troubles de l'équilibre, coordination anormale
- problème de vaisseaux sanguins dans le cerveau, coma dû à un diabète non contrôlé, non réponse aux stimuli, faible niveau de conscience, secousses de la tête
- glaucome (augmentation de la pression dans le globe oculaire), augmentation des larmes, rougeur des yeux, mouvement anormal de vos yeux, yeux roulants,
- fibrillation auriculaire (rythme cardiaque anormal), accélération du rythme cardiaque lors du passage en position debout
- caillots sanguins veineux, particulièrement au niveau des jambes (les symptômes incluent gonflement, douleur et rougeur au niveau des jambes), qui peuvent se déplacer via les vaisseaux sanguins jusqu'aux poumons et provoquer une douleur dans la poitrine et une difficulté à respirer. Si vous ressentez un de ces symptômes, consultez un médecin immédiatement
- diminution de l'oxygène dans certaines parties de votre corps (dû à la diminution du flux sanguin), bouffées de chaleur
- trouble de la respiration pendant le sommeil (apnée du sommeil), respiration rapide et peu profonde

- pneumonie causée par l'inhalation d'aliments, congestion des voies respiratoires, trouble de la voix
- occlusion intestinale, incontinence fécale, selles très dures, absence de mouvement des muscles de l'intestin provoquant une occlusion
- jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse)
- inflammation du pancréas
- réaction allergique grave avec un gonflement qui peut impliquer la gorge et entraîner des difficultés respiratoires
- épaississement de la peau, sécheresse cutanée, rougeur de la peau, décoloration cutanée, démangeaison squameuse du cuir chevelu ou de la peau, pellicules
- rupture des fibres musculaires et douleurs musculaires (rhabdomyolyse), posture anormale
- priapisme (érection prolongée du pénis qui peut nécessiter un traitement chirurgical)
- développement des seins chez l'homme, augmentation des glandes mammaires, écoulement de lait au niveau des seins, pertes vaginales
- retard des règles, augmentation des seins
- température corporelle très basse, diminution de la température corporelle
- symptôme de sevrage médicamenteux.

Fréquence indéterminée : fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles

- congestion pulmonaire
- augmentation de l'insuline (hormone qui contrôle le niveau de sucre sanguin) dans votre sang.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec l'utilisation d'un autre médicament appelé la rispéridone qui est très similaire à la palipéridone, donc ils peuvent être aussi attendus avec INVEGA: trouble des conduites alimentaires lié au sommeil, autres types de problèmes de vaisseaux sanguins au niveau du cerveau, crépitements pulmonaires, et une éruption cutanée grave, voire mortelle, avec des cloques et une peau qui pèle, qui peut commencer dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et s'étendre à d'autres parties du corps (syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique). Des problèmes oculaires pendant une chirurgie de la cataracte peuvent aussi apparaître Pendant une chirurgie de la cataracte, un état appelé syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) peut survenir si vous prenez ou avez pris INVEGA. Si vous avez besoin d'une chirurgie de la cataracte, assurez-vous d'informer votre ophtalmologiste que vous prenez ou avez pris INVEGA.

Effets indésirables supplémentaires chez l'adolescent

Les adolescents présentent dans l'ensemble des effets indésirables similaires à ceux observés chez les adultes à l'exception des effets indésirables suivants qui sont observés plus fréquemment :

- sensation d'être endormi ou moins alerte
- parkinsonisme: Cet état peut inclure des mouvements lents ou altérés, une sensation de raideur ou de crampe musculaire (rendant vos mouvements saccadés), et parfois même une sensation de mouvements « bloqués » qui redémarrent ensuite. D'autres signes de parkinsonisme incluent une marche trainante et lente, un tremblement au repos, une augmentation de la salive et/ou baver, et une perte d'expression du visage.
- prise de poids
- symptômes du rhume
- impatience
- tremblement (secousse)
- maux d'estomac
- écoulement de lait de la poitrine chez les filles
- gonflement de la poitrine chez les garçons
- acné
- problème d'élocution
- infection de l'estomac ou de l'intestin
- saignement de nez
- infection auriculaire

- taux élevé de triglycérides sanguins (un type de graisse)
- sensation de tournoiement (vertige).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration – voir <u>Annexe V</u>. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver INVEGA?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette thermoformée/le flacon et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

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

Ne jetez aucun médicaments au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient INVEGA

La substance active est la palipéridone.

Chaque comprimé à libération prolongée d'INVEGA 3 mg contient 3 mg de palipéridone.

Chaque comprimé à libération prolongée d'INVEGA 6 mg contient 6 mg de palipéridone.

Chaque comprimé à libération prolongée d'INVEGA 9 mg contient 9 mg de palipéridone.

Chaque comprimé à libération prolongée d'INVEGA 12 mg contient 12 mg de palipéridone.

Les autres composants sont :

Noyau pelliculé du comprimé :

Oxyde de polyéthylène 200K

Chlorure de sodium

Povidone (K29-32)

Acide stéarique

Butylhydroxytoluène (E321)

Oxyde ferrique (jaune) (E172) (comprimés à 3 et 12 mg uniquement)

Oxyde de polyéthylène 7000K

Oxyde ferrique (rouge) (E172)

Hydroxyéthylcellulose

Polyéthylène glycol 3350

Acétate de cellulose

Oxyde de fer (noir) (E172) (comprimés à 9 mg uniquement)

Pelliculage coloré:

Hypromellose

Dioxyde de titane (E171)

Polyéthylène glycol 400 (comprimés à 6, 9 et 12 mg uniquement)

Oxyde ferrique (jaune) (E172) (comprimés à 6 et 12 mg uniquement)

Oxyde ferrique (rouge) (E172) (comprimés à 6 et 9 mg uniquement) Lactose monohydraté (comprimés à 3 mg uniquement) Triacétate de glycérol (comprimés à 3 mg uniquement) Cire de carnauba

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

Qu'est-ce qu'INVEGA et contenu de l'emballage extérieur

INVEGA comprimés à libération prolongée se présente sous forme de comprimé en forme de gélule. Les comprimés à 3 mg sont blancs et portent l'inscription « PAL 3 », les comprimés à 6 mg sont beiges et portent l'inscription « PAL 6 », les comprimés à 9 mg sont roses et portent l'inscription « PAL 9 », les comprimés à 12 mg sont jaunes foncés et portent l'inscription « PAL 12 ». Tous les comprimés sont disponibles dans les tailles de conditionnement suivantes :

- Flacons: Les comprimés sont délivrés dans des flacons en plastique avec un bouchon sécuritéenfant. Chaque flacon contient 30 ou 350 comprimés. Chaque flacon contient deux sachets de gel de silice qui sont fournis pour absorber l'humidité et garder les comprimés secs.
- Plaquettes thermoformées : Les comprimés sont délivrés dans des boites de 14, 28, 30, 49, 56, et 98 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Janssen-Cilag SpA Via C. Janssen 04100 Borgo San Michele, Latina Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV Tel/Tél: +32 14 64 94 11

България

"Джонсън & Джонсън България" ЕООД Тел.:+359 2 489 94 00

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o. Tel:+420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S Tlf: +45 45 94 82 82

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV Tél/ Tel: +32 14 64 94 11

Magyarország

Janssen-Cilag Kft. Tel.: +36 1 884 2858

Malta

AM MANGION LTD. Tel: +356 2397 6000 **Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH Tel: +49 2137-955-955

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal

Tel.: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική A.E.B.E

Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.

Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag

Tel: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.

Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB C/o Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA

Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ

Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 6789 3561

Nederland

Janssen-Cilag B.V.

Tel: +31 76 711 1111

Norge

Janssen-Cilag AS

Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH

Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.

Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL

Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.

Tel: +386 1 401 18 00

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.

Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy

Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB

Tfn: +46 8 626 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: +44 1 494 567 444

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAA}.

Autres sources d'informations

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