ANNEXE I

RESUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TREVICTA 175 mg, suspension injectable à libération prolongée
TREVICTA 263 mg, suspension injectable à libération prolongée
TREVICTA 350 mg, suspension injectable à libération prolongée
TREVICTA 525 mg, suspension injectable à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

175 mg, suspension injectable à libération prolongée

Chaque seringue préremplie contient 273 mg de palmitate de palipéridone dans 0,88 mL équivalent à 175 mg de palipéridone.

263 mg, suspension injectable à libération prolongée

Chaque seringue préremplie contient 410 mg de palmitate de palipéridone dans 1,32 mL équivalent à 263 mg de palipéridone.

350 mg, suspension injectable à libération prolongée

Chaque seringue préremplie contient 546 mg de palmitate de palipéridone dans 1,75 mL équivalent à 350 mg de palipéridone.

525 mg, suspension injectable à libération prolongée

Chaque seringue préremplie contient 819 mg de palmitate de palipéridone dans 2,63 mL équivalent à 525 mg de palipéridone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable à libération prolongée.
La suspension est de couleur blanche à blanc cassé. La suspension est de pH neutre (environ 7,0).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

TREVICTA, injection trimestrielle, est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes cliniquement stables sous injections mensuelles de palmitate de palipéridone (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les injections trimestrielles de palmitate de palipéridone peuvent être instaurées chez les patients traités de manière appropriée par injections mensuelles de palmitate de palipéridone (de préférence quatre mois ou plus) et qui ne nécessitent pas d'ajustement de dose.

TREVICTA doit être initié à la place de la prochaine injection mensuelle de palmitate de palipéridone planifiée (± 7 jours). La dose de TREVICTA doit être calculée sur la base de la précédente dose de

palmitate de palipéridone mensuel en utilisant une dose 3,5 fois plus élevée comme indiqué dans le tableau suivant :

Doses de TREVICTA pour les patients traités de manière appropriée par injections mensuelles de palmitate de palipéridone

Si la dernière dose de l'injection mensuelle de palmitate de palipéridone est de	Initier TREVICTA à la dose suivante
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

En l'absence d'étude, il n'existe pas de dose équivalente de TREVICTA pour la dose de 25 mg de l'injection mensuelle de palmitate de palipéridone.

Suite à la dose initiale de TREVICTA, TREVICTA doit être administré une fois par trimestre via injection intramusculaire (± 2 semaines, voir également la rubrique Oubli de dose)

Si nécessaire, l'ajustement de dose de TREVICTA peut être effectué tous les 3 mois par paliers dans l'intervalle de dose recommandé allant de 175 mg à 525 mg, en fonction de la tolérance individuelle du patient et/ou de l'efficacité. En raison de la longue durée d'action de TREVICTA, la réponse du patient à un ajustement de dose peut ne pas être observée avant plusieurs mois (voir rubrique 5.2). Si les symptômes du patient persistent, ils devront être pris en charge selon la pratique clinique.

Substitution à partir d'autres médicaments antipsychotiques
Les patients ne doivent pas être substitués directement à partir d'un autre médicament antipsychotique car les injections trimestrielles de palmitate de palipéridone ne doivent être initiées qu'une fois le patient stabilisé par injection mensuelle de palmitate de palipéridone.

Substitution de TREVICTA par un autre médicament antipsychotique
En cas d'arrêt du traitement par TREVICTA, ses caractéristiques de libération prolongée devront être prises en compte.

Substitution de TREVICTA par une injection mensuelle de palmitate de palipéridone
Lors de la substitution de TREVICTA par une injection mensuelle de palmitate de palipéridone, l'injection mensuelle de palmitate de palipéridone doit être administrée à la place de la prochaine dose de TREVICTA en utilisant une dose 3,5 fois plus faible comme indiqué dans le tableau suivant. Le schéma d'initiation décrit dans l'information produit de l'injection mensuelle du palmitate de palipéridone n'est pas nécessaire. L'injection mensuelle de palmitate de palipéridone pourra être ajustée tous les mois comme décrit dans son information produit.

Doses mensuelles de palmitate de palipéridone pour les patients lors de la substitution de TREVICTA

Si la dernière dose de TREVICTA est de	Initier l'injection mensuelle de palmitate de palipéridone 3 mois plus tard, à la dose suivante
175 mg	50 mg
263 mg	75 mg
350 mg	100 mg
525 mg	150 mg

Substitution de TREVICTA par les comprimés à libération prolongée de palipéridone orale
Lors de la substitution de TREVICTA par les comprimés à libération prolongée de palipéridone, l'administration quotidienne des comprimés à libération prolongée de palipéridone doit débuter 3 mois après la dernière dose de TREVICTA et le traitement par les comprimés à libération prolongée de palipéridone doit être poursuivi comme indiqué dans le tableau ci-dessous. Le tableau suivant fournit les schémas d'équivalence de doses recommandés permettant aux patients précédemment stabilisés

aux différentes doses de TREVICTA d'atteindre une exposition à la palipéridone similaire avec les comprimés à libération prolongée de palipéridone.

Doses des comprimés à libération prolongée de palipéridone pour les patients lors de la substitution de TREVICTA*

Dernière dose de TREVICTA (Semaine 0)	Semaine après la dernière dose de TREVICTA		
	Semaine 12 à Semaine 18 incluse	Semaine 19 à Semaine 24 incluse	A partir de la Semaine 25
	Dose quotidienne de palipéridone en comprimés à libération prolongée de		
175 mg	3 mg	3 mg	3 mg
263 mg	3 mg	3 mg	6 mg
350 mg	3 mg	6 mg	9 mg
525 mg	6 mg	9 mg	12 mg

* Toutes les doses de palipéridone en comprimés à libération prolongée en une prise par jour doivent être individualisées pour chaque patient, en tenant compte des variables comme les raisons de substitution, la réponse au précédent traitement par palipéridone, la sévérité des symptômes psychotiques, et/ou la prédisposition aux effets secondaires.

Oubli de dose

Schéma d'administration en cas d'oubli de dose
TREVICTA doit être injecté une fois tous les 3 mois. Afin d'éviter l'oubli de dose de TREVICTA, les patients pourront recevoir l'injection jusqu'à 2 semaines avant ou après le délai de 3 mois.

Oubli de dose

Si la dose prévue est oubliée et si le délai depuis la dernière injection est	Action
> 3½ mois jusqu'à 4 mois	L'injection doit être administrée dès que possible, puis il faudra recommencer le calendrier d'injection trimestrielle.
entre 4 mois et 9 mois	Suivre le schéma posologique de réinitiation recommandé dans le tableau ci-dessous.
> 9 mois	Réinitier le traitement par une injection mensuelle de palmitate de palipéridone tel que décrit dans l'information produit pour ce produit. TREVICTA pourra être repris après que le patient ait été traité de manière appropriée par injections mensuelles de palmitate de palipéridone de préférence pendant quatre mois ou plus.

Schéma posologique recommandé de réinitiation en cas d'oubli de dose de TREVICTA entre 4 mois et 9 mois

Si la dernière dose de TREVICTA était de	Administrer deux doses à une semaine d'intervalle de palmitate de palipéridone mensuel (injection dans le muscle deltoïde)		Puis administrer TREVICTA (dans le muscle deltoïde[a] ou fessier)
	Jour 1	Jour 8	1 mois après Jour 8
175 mg	50 mg	50 mg	175 mg
263 mg	75 mg	75 mg	263 mg
350 mg	100 mg	100 mg	350 mg
525 mg	100 mg	100 mg	525 mg

[a] Voir également *Informations destinées aux professionnels de santé* concernant le choix de l'aiguille pour injection dans le muscle deltoïde en fonction du poids corporel.

Populations particulières

Patient âgé

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

En général, la posologie de TREVICTA recommandée pour les patients âgés présentant une fonction rénale normale est la même que celle des patients adultes plus jeunes dont la fonction rénale est normale. Toutefois, certains patients âgés pouvant avoir une fonction rénale diminuée, voir *Insuffisance rénale* ci-dessous pour les recommandations posologiques chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance rénale

TREVICTA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ≥ 50 à < 80 mL/min), les doses de palmitate de palipéridone mensuel doivent être adaptées et le patient stabilisé avant l'instauration de TREVICTA.

TREVICTA n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 mL/min).

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

TREVICTA est destiné à l'administration intramusculaire uniquement. Il ne doit être administré par aucune autre voie. Chaque injection doit être administrée uniquement par un professionnel de santé en une injection unique et complète. Il doit être injecté lentement, en profondeur dans le muscle deltoïde ou fessier. Un changement du muscle fessier au muscle deltoïde (et *vice versa*) doit être envisagé pour les injections suivantes en cas de gêne au site d'injection (voir rubrique 4.8).

TREVICTA doit être administré en utilisant uniquement les aiguilles à paroi fine qui sont fournies dans l'emballage de TREVICTA. Les aiguilles fournies dans l'emballage de l'injection mensuelle de palmitate de palipéridone ou d'autres aiguilles disponibles sur le marché ne doivent pas être utilisés pour l'administration de TREVICTA (voir *Informations destinées aux professionnels de santé).*

Le contenu de la seringue préremplie doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de particules ou coloration anormale avant administration. **Il est important d'agiter vigoureusement la seringue avec l'embout de la seringue vers le haut et par un geste ample du poignet pendant au moins 15 secondes pour obtenir une suspension homogène. TREVICTA doit être administré dans les 5 minutes après agitation.** Si le délai de 5 minutes est dépassé avant l'injection, agiter à nouveau vigoureusement pendant au moins 15 secondes pour remettre en suspension le médicament. (Voir *Informations destinées aux professionnels de santé).*

Administration dans le muscle deltoïde

Le choix de l'aiguille pour l'administration de TREVICTA dans le muscle deltoïde est déterminé par le poids du patient.

- Pour un poids ≥ 90 kg, l'aiguille à paroi fine de $1^{1/2}$ pouce 22 Gauge (0,72 mm x 38,1 mm) doit être utilisée.

- Pour un poids < 90 kg, l'aiguille à paroi fine de 1 pouce 22 Gauge (0,72 mm x 25,4 mm) doit être utilisée.

L'administration doit se faire au centre du muscle deltoïde. Les injections dans le muscle deltoïde doivent être alternées entre les deux muscles deltoïdes.

Administration dans le muscle fessier
L'aiguille à utiliser pour l'administration de TREVICTA dans le muscle fessier est l'aiguille à paroi fine de $1^{1/2}$ pouce 22 Gauge (0,72 mm x 38,1 mm) indépendamment du poids corporel.
L'administration doit se faire dans le quadrant supéro-externe du muscle fessier. Les injections dans le muscle fessier doivent être alternées entre les deux muscles fessiers.

Administration incomplète
Pour éviter toute administration incomplète de TREVICTA, la seringue préremplie doit être agitée vigoureusement pendant au moins 15 secondes dans les 5 minutes avant administration pour obtenir une suspension homogène. (Voir *Informations destinées aux professionnels de santé).*

Toutefois, en cas d'injection d'une dose incomplète, la dose restante dans la seringue ne doit pas être réinjectée et aucune autre dose ne doit être administrée dans la mesure où il est difficile d'estimer la proportion de la dose effectivement administrée. Le patient sera étroitement surveillé et pris en charge de façon appropriée sur le plan clinique jusqu'à la prochaine injection trimestrielle de TREVICTA.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

TREVICTA ne doit pas être utilisé dans la prise en charge des états psychotiques graves ou d'agitation aiguë lorsqu'un contrôle immédiat des symptômes est recherché.

Intervalle QT

La prudence est recommandée lorsque la palipéridone est prescrite à des patients présentant une maladie cardiovasculaire connue ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT, et en cas d'utilisation concomitante de médicaments suspectés d'allonger l'intervalle QT.

Syndrome malin des neuroleptiques

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN), caractérisé par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité du système nerveux autonome, une altération de la conscience et une augmentation des taux sériques de créatine phosphokinase, a été rapporté avec la palipéridone. 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, la palipéridone doit être interrompue. Il convient de prendre en considération la longue durée d'action de TREVICTA.

Dyskinésie tardive/symptômes extrapyramidaux

Les médicaments qui possèdent des propriétés antagonistes des récepteurs de la dopamine 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 la palipéridone, doit être envisagé.
Il convient de prendre en considération la longue durée d'action de TREVICTA.

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

Leucopénie, neutropénie et agranulocytose

Des cas de leucopénie, neutropénie et agranulocytose ont été rapportés avec la palipéridone. 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 de TREVICTA doit être considéré au premier signe d'une baisse cliniquement significative de la NGB en l'absence d'autres facteurs causaux. Les patients ayant une neutropénie cliniquement significative doivent être attentivement surveillés pour une fièvre ou d'autres symptômes ou signes d'infection et traités rapidement si de tels symptômes ou signes apparaissent. Les patients ayant une neutropénie sévère (numération absolue de neutrophiles < 1 x 10^9/L) doivent arrêter TREVICTA et leur NGB doit être suivie jusqu'à rétablissement. Il convient de prendre en considération la longue durée d'action de TREVICTA.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez des patients ayant précédemment toléré la rispéridone orale ou la palipéridone orale (voir rubrique 4.8).

Hyperglycémie et diabète

Hyperglycémie, diabète et exacerbation d'un diabète préexistant, dont coma diabétique et acidocétose, ont été rapportés avec la palipéridone. Une surveillance clinique adéquate est recommandée conformément aux recommandations relatives aux antipsychotiques. La surveillance des symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie, et fatigue) doit être réalisée chez les patients traités par TREVICTA et une surveillance régulière doit être effectuée chez les patients diabétiques afin de détecter une détérioration du contrôle de la glycémie.

Prise de poids

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

Utilisation chez des patients ayant des tumeurs prolactine-dépendantes

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

Hypotension orthostatique

La palipéridone peut induire une hypotension orthostatique chez certains patients par son activité alpha-bloquante. Lors des essais cliniques de TREVICTA, 0,3% des patients ont rapporté une hypotension orthostatique comme effet indésirable associé. TREVICTA doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue (par exemple, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde ou ischémie, anomalies de la conduction), une maladie cérébrovasculaire ou des situations cliniques prédisposant le patient à l'hypotension (par exemple, déshydratation et hypovolémie).

Convulsions

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

Insuffisance rénale

Les concentrations plasmatiques de palipéridone sont augmentées chez les patients présentant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ≥ 50 mL/min à < 80 mL/min, les doses de palmitate de palipéridone mensuelles doivent être adaptées et le patient stabilisé avant l'instauration de TREVICTA. TREVICTA n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 mL/min). (Voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance hépatique

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

Patients âgés atteints de démence

TREVICTA n'a pas été étudié chez les patients âgés atteints de démence. TREVICTA n'est pas recommandé pour le traitement des patients âgés atteints de démence en raison d'un risque de mortalité globale accru et d'effets indésirables cérébrovasculaires.

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

Mortalité globale
Dans une méta-analyse portant sur 17 essais cliniques contrôlés, des patients âgés 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. Parmi ceux traités par la rispéridone, le taux de mortalité était de 4% comparé à 3,1% avec le placebo.

Effets indésirables cérébrovasculaires
Une augmentation du risque d'effets indésirables cérébrovasculaires d'un facteur 3 environ a été observée dans des essais cliniques randomisés, contrôlés 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 n'est pas connu.

Maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy

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

Priapisme

La survenue d'un priapisme a été rapportée avec les médicaments antipsychotiques (dont la palipéridone) ayant des propriétés alpha-bloquantes adrénergiques. Les patients doivent être informés d'aller consulter en urgence un médecin si le priapisme n'a pas disparu dans les 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 lors de la prescription de TREVICTA chez 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 thromboembolie veineuse (TEV) ont été rapportés avec les médicaments antipsychotiques. Les patients traités par antipsychotiques présentant souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tout facteur de risque potentiel de TEV doit être identifié avant et pendant le traitement par TREVICTA 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 les symptômes de surdosage de certains médicaments ou certaines situations cliniques telles qu'une occlusion intestinale, un syndrome de Reye et une tumeur cérébrale.

Administration

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

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

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

La prudence est recommandée lorsque TREVICTA est prescrit 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 antibiotiques (par exemple fluoroquinolones), certains autres antipsychotiques et certains antipaludéens (par exemple, méfloquine). Cette liste est indicative et non exhaustive.

Effets potentiels de TREVICTA sur d'autres médicaments

La palipéridone ne devrait pas entraîner d'interactions pharmacocinétiques cliniquement importantes avec les médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P-450.

Compte tenu des effets primaires de la palipéridone sur le système nerveux central (SNC) (voir rubrique 4.8), TREVICTA doit être utilisé avec précaution 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 de chaque traitement doit être prescrite.

Du fait de son potentiel à induire une hypotension orthostatique (voir rubrique 4.4), un effet additif peut être observé lorsque TREVICTA est administré avec d'autres médicaments ayant ce potentiel, par exemple d'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, antidépresseurs tricycliques ou IRSS, tramadol, méfloquine, etc.).

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

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

Effets potentiels d'autres médicaments sur TREVICTA

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

La co-administration de la palipéridone orale à libération prolongée une fois par jour avec de la carbamazépine 200 mg administrée deux fois par jour a entraîné une diminution d'environ 37% de la C_{max} et de l'ASC moyennes de la palipéridone à l'état d'équilibre. Cette diminution est 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 substance active excrétée sous forme inchangée dans les urines suggère qu'il y a peu d'effet sur le métabolisme via le CYP ou sur la biodisponibilité de la palipéridone au cours de la co-administration avec la carbamazépine. Des diminutions plus importantes des concentrations plasmatiques de palipéridone peuvent survenir avec des doses plus élevées de carbamazépine. Lors de l'initiation de la carbamazépine, la dose de TREVICTA doit être réévaluée et augmentée si nécessaire. A l'inverse, lors de l'arrêt de la carbamazépine, la dose de TREVICTA doit être réévaluée et diminuée si nécessaire. Il convient de prendre en considération la longue durée d'action de TREVICTA.

La co-administration d'une dose unique de 12 mg de palipéridone orale sous forme comprimé à libération prolongée avec le divalproate de sodium sous forme comprimés à libération prolongée (deux comprimés de 500 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation d'environ 50% de la C_{max} et de l'ASC de la palipéridone, résultant probablement d'une augmentation de l'absorption orale. Aucun effet sur la clairance systémique n'ayant été observé, une interaction cliniquement significative n'est

pas attendue entre le divalproate de sodium sous forme comprimés à libération prolongée et l'injection intramusculaire de TREVICTA. Cette interaction n'a pas été étudiée avec TREVICTA.

Utilisation concomitante de TREVICTA avec la rispéridone ou la palipéridone orale

La palipéridone étant le principal métabolite actif de la rispéridone, une attention particulière est nécessaire lorsque TREVICTA est co-administré avec la rispéridone ou la palipéridone orale pendant des périodes prolongées. Les données de sécurité concernant l'utilisation concomitante de TREVICTA avec d'autres antipsychotiques sont limitées.

Utilisation concomitante de TREVICTA 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).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données appropriées sur l'utilisation de la palipéridone pendant la grossesse. Le palmitate de palipéridone injecté par voie intramusculaire et la palipéridone administrée par voie orale n'ont pas montré d'effets tératogènes au cours des études chez l'animal, mais d'autres types de toxicité sur la reproduction ont été observés (voir rubrique 5.3). Les nouveau-nés exposés à la palipéridone pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque de réactions indésirables, incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après l'accouchement. 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. TREVICTA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de réelle nécessité.

La palipéridone ayant été détectée dans le plasma jusqu'à 18 mois après une dose unique de TREVICTA, il convient de prendre en considération la longue durée d'action de TREVICTA puisque l'exposition maternelle à TREVICTA avant et pendant la grossesse peut conduire à des réactions indésirables chez le nouveau-né.

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 allaitant. La palipéridone ayant été détectée dans le plasma jusqu'à 18 mois après une dose unique de TREVICTA, il convient de prendre en considération la longue durée d'action de TREVICTA puisque le nourrisson allaité peut être à risque même si l'administration de TREVICTA est très antérieure à la période d'allaitement. TREVICTA ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez ≥ 5% des patients au cours de deux essais cliniques contrôlés en double aveugle avec TREVICTA ont été : prise de poids, infection des voies respiratoires supérieures, anxiété, céphalée, insomnie, et réaction au site d'injection.

Liste récapitulative des effets indésirables

Les effets suivants sont tous les effets indésirables rapportés avec la palipéridone par catégorie de fréquence estimée à partir des essais cliniques menés avec le palmitate de palipéridone. Les termes et fréquences suivants sont utilisés : *très fréquent* (≥ 1/10); *fréquent* (≥ 1/100, < 1/10); *peu fréquent* (≥ 1/1 000, < 1/100); *rare* (≥ 1/10 000, < 1/1 000); *très rare* (< 1/10 000); et *fréquence indéterminée* (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de Systèmes Organes	**Effets indésirables**				
	Fréquence				
	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Indéterminée[a]**
Infections et infestations		infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, grippe	pneumonie, bronchite, infection des voies respiratoires, sinusite, cystite, infection auriculaire, amygdalite, onychomycose, cellulite, abcès sous-cutané	infection oculaire, acarodermatite	
Affections hématologiques et du système lymphatique			diminution de la numération de globules blancs, anémie	neutropénie, thrombocytopénie, augmentation de la numération des éosinophiles	agranulocytose
Affections du système immunitaire			hypersensibilité		réaction anaphylactique
Affections endocriniennes		hyperprolactinémie[b]		sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, présence de glucose urinaire	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		hyperglycémie, prise de poids, perte de poids, diminution de l'appétit	diabète[d], hyperinsulinémie, augmentation de l'appétit, anorexie, augmentation des triglycérides sanguins, augmentation du cholestérol sanguin	acidocétose diabétique, hypoglycémie, polydipsie	intoxication à l'eau

Affections psychiatriques	insomnie[e]	agitation, dépression, anxiété	trouble du sommeil, manie, diminution de la libido, nervosité, cauchemar	catatonie, état de confusion, somnambulisme, émoussement affectif, anorgasmie	trouble des conduites alimentaires lié au sommeil
Affections du système nerveux		parkinsonisme[c], akathisie[c], sédation/ somnolence, dystonie[c], sensation vertigineuse, dyskinésie[c], tremblement, céphalée	dyskinésie tardive, syncope, hyperactivité psychomotrice, vertige orthostatique, perturbation de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie	syndrome malin des neuroleptiques, ischémie cérébrale, non réponse aux stimuli, perte de la conscience, diminution du niveau de la conscience, convulsion[e], trouble de l'équilibre, coordination anormale, titubation de la tête	coma diabétique
Affections oculaires			vision trouble, conjonctivite, sécheresse oculaire	glaucome, trouble du mouvement oculaire, révulsion oculaire, photophobie, augmentation du larmoiement, hyperémie oculaire	syndrome de l'iris hypotonique (peropératoire)
Affections de l'oreille et du labyrinthe			vertiges, acouphènes, douleur auriculaire		
Affections cardiaques		tachycardie	bloc auriculo-ventriculaire, trouble de la conduction, allongement de l'intervalle QT, syndrome de tachycardie orthostatique posturale, bradycardie, électrocardiogramme anormal, palpitations	fibrillation auriculaire, arythmie sinusale	
Affections vasculaires		hypertension	hypotension, hypotension orthostatique	embolie pulmonaire, thrombose veineuse, bouffées de chaleur	ischémie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		toux, congestion nasale	dyspnée, douleur pharyngolaryngée, épistaxis	syndrome d'apnée du sommeil, congestion pulmonaire, congestion de l'appareil respiratoire, râles, sibilances	hyperventilation, pneumonie d'aspiration, dysphonie
Affections gastro-intestinales		douleur abdominale, vomissement, nausée, constipation, diarrhée, dyspepsie, douleur dentaire	gêne abdominale, gastro-entérite, dysphagie, sécheresse buccale, flatulence	pancréatite, occlusion intestinale, gonflement de la langue, incontinence fécale, fécalome, chéilite	iléus
Affections hépatobiliaires		augmentation des transaminases	augmentation des gamma-glutamyltransférases, augmentation des enzymes hépatiques		jaunisse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			urticaire, prurit, rash, alopécie, eczéma, sécheresse cutanée, érythème, acné	toxidermie, hyperkératose, dermatite séborrhéique, pellicules	syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique, angioedème, décoloration de la peau
Affections musculo-squelettiques et systémiques		douleur musculo-squelettique, douleur dorsale, arthralgie	augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, spasmes musculaires, raideur articulaire, faiblesse musculaire	rhabdomyolyse, enflure des articulations	posture anormale
Affections du rein et des voies urinaires			incontinence urinaire, pollakiurie, dysurie	rétention urinaire	
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales					syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir rubrique 4.6)
Affections des organes de reproduction et du sein		aménorrhée	dysfonctionnement érectile, trouble de l'éjaculation, trouble menstruel[e], gynécomastie, galactorrhée, dysfonctionnement sexuel, douleur mammaire	priapisme, gêne mammaire, engorgement mammaire, accroissement mammaire, écoulement vaginal	

Troubles généraux et anomalies au site d'administration		pyrexie, asthénie, fatigue, réaction au site d'injection	œdème de la face, oedème[e], augmentation de la température corporelle, démarche anormale, douleur thoracique, gêne thoracique, malaise, induration	hypothermie, frissons, soif, syndrome de sevrage médicamenteux, abcès au site d'injection, cellulite au site d'injection, kyste au site d'injection, hématome au site d'injection	diminution de la température corporelle, nécrose au site d'injection, ulcère au site d'injection
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			chute		

[a] La fréquence de ces effets indésirables est qualifiée comme « indéterminée » car ils n'ont pas été observés lors d'essais cliniques portant sur le palmitate de palipéridone. Ils proviennent soit de rapports spontanés post-commercialisation et la fréquence ne peut être déterminée, soit de données issues d'essais cliniques et/ou de rapports post-commercialisation portant sur la rispéridone (quelle que soit la formulation) ou la palipéridone orale.

[b] Se référer à « Hyperprolactinémie » ci-dessous.

[c] Se référer à « Symptômes extrapyramidaux » ci-dessous.

[d] Dans les essais contrôlés versus placebo, un diabète a été rapporté chez 0,32 % des sujets traités par injection mensuelle de palmitate de palipéridone comparé à un taux de 0,39 % dans le groupe placebo. L'incidence globale de tous les essais cliniques était de 0,65 % chez tous les sujets traités par injection mensuelle de palmitate de palipéridone.

[e] L'**Insomnie inclut** : insomnie initiale, insomnie du milieu de 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 retardée, 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.

Description de certains effets indésirables

Réaction anaphylactique
Rarement, des cas de réaction anaphylactique après l'injection mensuelle de palmitate de palipéridone ont été rapportés depuis le début de la commercialisation chez les patients ayant précédemment toléré la rispéridone orale ou la palipéridone orale (voir rubrique 4.4).

Réactions au site d'injection
Dans les essais cliniques de TREVICTA, 5,3% des sujets ont rapporté des effets indésirables liés au site d'injection. Aucun de ces évènements n'a été sévère ou n'a conduit à un arrêt de traitement. Sur la base des évaluations des investigateurs, l'induration, la rougeur, et le gonflement étaient absents ou bénins dans ≥ 95% des évaluations. L'évaluation par les sujets de la douleur au niveau du site d'injection en s'appuyant d'une échelle analogique visuelle était faible et diminuait en intensité au cours du temps.

Symptômes extrapyramidaux (SEP)
Dans les essais cliniques de TREVICTA, l'akathisie, la dyskinésie, la dystonie, le parkinsonisme et le tremblement ont été rapportés chez respectivement, 3,9%, 0,8%, 0,9%, 3,6% et 1,4% des sujets.

Les symptômes extrapyramidaux (SEP) incluaient une analyse poolée des termes suivants : parkinsonisme (inclus trouble extrapyramidal, symptômes extrapyramidaux, phénomène on-off, maladie de Parkinson, crise parkinsonienne, hypersécrétion salivaire, raideur musculo-squelettique,

parkinsonisme, salivation, phénomène de la roue dentée, bradykinésie, hypokinésie, faciès figé, tension musculaire, akinésie, rigidité de la nuque, rigidité musculaire, démarche parkinsonienne, réflexe palpébral anormal et tremblement parkinsonien de repos), akathisie (inclus akathisie, impatience, hyperkinésie et syndrome des jambes sans repos), dyskinésie (dyskinésie, chorée, trouble du mouvement, contractions musculaires, choréoathétose, athétose et myoclonie), dystonie (inclus dystonie, spasme cervical, emprosthotonos, crise oculogyre, dystonie oromandibulaire, rire sardonique, tétanie, hypertonie, torticolis, contractions musculaires involontaires, contracture musculaire, blépharospasme, crises oculogyres, paralysie de la langue, spasme facial, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, spasme oropharyngé, pleurothotonus, spasme de la langue et trismus) et tremblement.

Prise de poids
Dans une étude randomisée à long terme, évaluant l'arrêt du traitement, des augmentations anormales ≥ 7% du poids corporel depuis la phase en double aveugle jusqu'à la fin de l'étude ont été rapportées chez 10% des sujets du groupe TREVICTA et 1% des sujets du groupe placebo. A l'inverse, des diminutions anormales du poids corporel (≥ 7%) depuis la phase en double aveugle jusqu'à la fin de l'étude ont été rapportées chez 1% des sujets du groupe TREVICTA et 8% des sujets du groupe placebo. Les variations moyennes du poids corporel depuis la phase en double aveugle jusqu'à la fin de l'étude ont été, respectivement, de +0,94 kg et -1,28 kg pour les groupes TREVICTA et placebo.

Hyperprolactinémie
Durant la phase en double aveugle de l'étude randomisée à long terme, évaluant l'arrêt du traitement, des augmentations de la prolactine au-dessus des intervalles de référence (> 13,13 ng/mL chez les hommes et > 26,72 ng/mL chez les femmes) ont été observées dans un pourcentage plus élevé d'hommes et de femmes dans le groupe TREVICTA que dans le groupe placebo (respectivement 9% versus 3% et 5% versus 1%,). Dans le groupe TREVICTA, la variation moyenne depuis la phase en double aveugle jusqu'à la fin de l'étude était de +2,90 ng/mL chez les hommes (versus -10,26 ng/mL dans le groupe placebo) et +7,48 ng/mL chez les femmes (versus -32.93 ng/mL dans le groupe placebo). Une femme (2,4%) dans le groupe TREVICTA a présenté une aménorrhée comme effet indésirable, alors qu'aucun effet indésirable potentiel lié à prolactine n'a été observé parmi les femmes dans le groupe placebo. Il n'y a eu aucun effet indésirable potentiellement lié à la prolactine parmi les hommes dans les deux groupes.

Effets de classe

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Symptômes

En général, les signes et symptômes attendus sont ceux résultant d'une exacerbation des effets pharmacologiques connus de la palipéridone, à savoir somnolence et sédation, tachycardie et hypotension, allongement de l'intervalle QT et effets extrapyramidaux. Des torsades de pointes et une fibrillation ventriculaire ont été rapportées chez un patient dans le contexte d'un surdosage en

palipéridone orale. En cas de surdosage aigu, l'implication possible de plusieurs médicaments doit être prise en compte.

Prise en charge du surdosage

La forme à libération prolongée du médicament et la longue demi-vie d'élimination de la palipéridone doivent être prises en compte dans l'évaluation des besoins de prise en charge et lors 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. Etablir et maintenir l'accès aux voies aériennes supérieures et assurer une oxygénation et une ventilation adéquates.

Une surveillance cardiovasculaire doit débuter immédiatement et doit inclure un suivi électrocardiographique en continu pour détecter d'éventuelles arythmies. Une hypotension et un collapsus circulatoire doivent être traités par des mesures appropriées telles que la perfusion intraveineuse de fluides et/ou d'agents sympathomimétiques. En cas de symptômes extrapyramidaux sévères, des agents anticholinergiques doivent être administrés. Une supervision et un suivi rapprochés doivent être poursuivis jusqu'au rétablissement du patient.

5. PROPRIÉTES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

TREVICTA 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 alpha 1-adrénergiques et à un moindre degré, les récepteurs histaminergiques H1 et alpha 2-adrénergiques. L'activité pharmacologique des énantiomères (+) et (-) de la palipéridone est qualitativement et quantitativement comparable.

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

Efficacité clinique

L'efficacité de TREVICTA dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients traités de manière appropriée par injections mensuelles de palmitate de palipéridone pendant au moins quatre mois et dont les deux dernières doses étaient au même dosage a été évaluée au cours d'une étude randomisée à long terme en double aveugle, contrôlée versus placebo, évaluant l'arrêt du traitement et une étude à long terme de non infériorité, en double aveugle, contrôlée versus comparateur. Pour les deux études, le critère principal était la rechute.

Au cours de l'étude randomisée, à long terme, évaluant l'arrêt du traitement, 506 sujets adultes répondant aux critères DSM-IV de la schizophrénie ont été inclus dans la phase de transition, en ouvert et traités par injections mensuelles de palmitate de palipéridone à doses variables administrées dans le muscle deltoïde ou fessier (50-150 mg) pendant 17 semaines (adaptations de dose réalisées aux semaines 5 et 9). Un total de 379 sujets ont ensuite reçu une dose unique de TREVICTA dans le muscle deltoïde ou fessier pendant la phase en ouvert de stabilisation (la dose était 3,5 fois la dernière

dose mensuelle de palmitate de palipéridone). Les sujets considérés comme cliniquement stables à l'issue de la phase de stabilisation d'une durée de 12 semaines étaient randomisés (randomisation 1:1) pour être traités par TREVICTA ou placebo dans une phase à durée variable en double aveugle (la dose de TREVICTA était identique à la dernière dose reçue durant la phase de stabilisation ; cette dose est restée inchangée pendant la phase en double aveugle). Durant cette période, 305 sujets stabilisés de manière symptomatique ont été randomisés afin de poursuivre le traitement par TREVICTA (n = 160) ou placebo (n = 145) jusqu'à une rechute, un arrêt prématuré ou la fin de l'étude. Le critère primaire d'efficacité était le délai avant la première rechute. Cette étude a pris fin sur la base d'une analyse intermédiaire préalablement planifiée après randomisation de 283 patients et observation de 42 évènements de rechute.

D'après l'analyse finale (N = 305), 42 patients (29,0%) du groupe placebo et 14 patients (8,8%) du groupe TREVICTA ont présenté une rechute durant la phase en double aveugle. Le hazard ratio a été de 3,81 (IC 95% : 2,08 ; 6,99) indiquant une réduction de 74% du risque de rechute avec TREVICTA par rapport au placebo. Le délai avant rechute par groupe de traitement analysé dans une courbe de Kaplan-Meier est illustré dans la Figure 1. Une différence significative ($p < 0,0001$) dans le délai avant rechute en faveur de TREVICTA a été constatée entre les deux groupes de traitement. Le délai avant rechute du groupe placebo (médiane de 395 jours) était significativement plus court que pour le groupe TREVICTA (la médiane n'a pas pu être estimée du fait du faible pourcentage de patients en rechute [8,8%]).

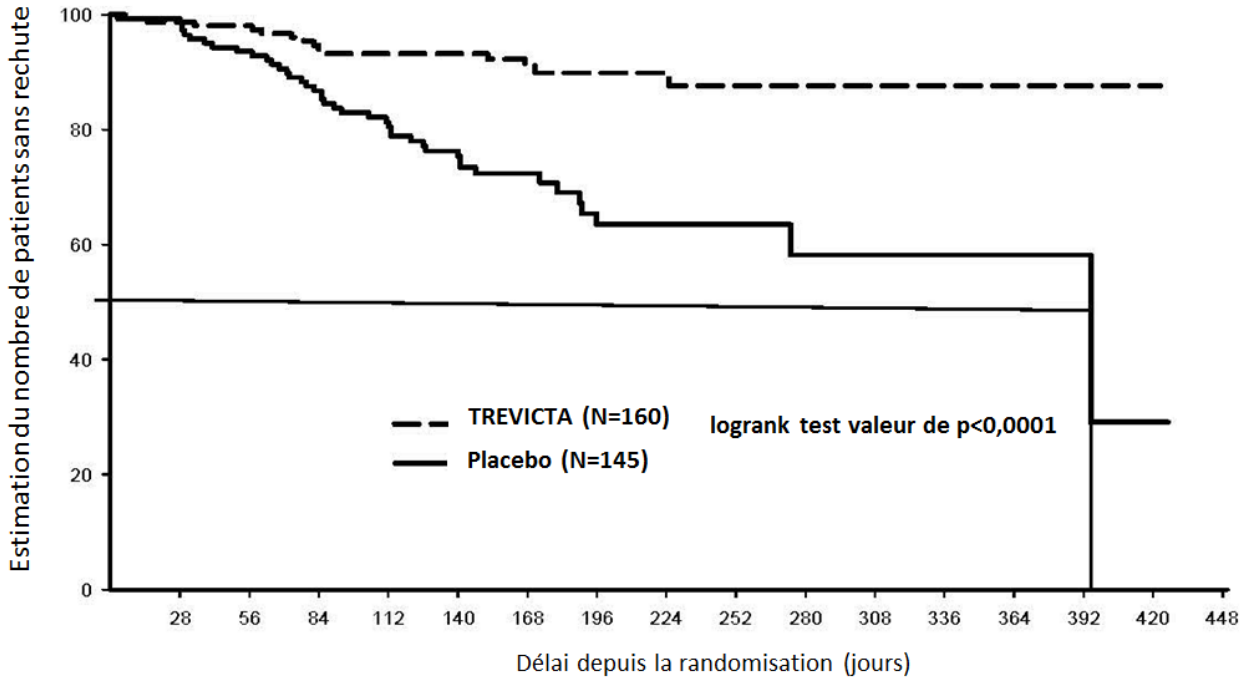

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier du délai avant rechute – Analyse finale

Au cours de l'étude de non-infériorité, 1 429 patients répondant aux critères DSM-IV de la schizophrénie en phase aiguë (valeur de référence moyenne du score PANSS total : 85,7) ont été inclus dans la phase en ouvert et traités par injections mensuelles de palmitate de palipéridone pendant 17 semaines. La dose pouvait être adaptée (c'est-à-dire 50 mg, 75 mg, 100 mg ou 150 mg) aux semaines d'injection 5 et 9 et le site d'injection pouvait être le muscle deltoïde ou fessier. Pour les sujets répondant aux critères de randomisation aux semaines 14 et 17, 1 016 ont été randomisés (1:1) afin de poursuivre les injections mensuelles de palmitate de palipéridone ou d'instaurer TREVICTA à une dose égale à 3,5 fois la dose de l'injection mensuelle de palmitate de palipéridone administrée aux semaines 9 et 13, et ce pendant 48 semaines. Les patients ont reçu TREVICTA une fois tous les 3 mois et le placebo injectable tous les autres mois afin de maintenir l'aveugle. Le critère principal d'efficacité de l'étude était le pourcentage de patients sans rechute à la fin de la phase des 48 semaines en double aveugle sur la base de l'estimation par la méthode Kaplan-Meier à 48 semaines (TREVICTA : 91,2%, injection mensuelle de palmitate de palipéridone : 90,0%). Le délai médian de rechute dans chaque groupe n'a pas pu être estimé du fait du faible pourcentage de patients en rechute.

La différence (IC 95%) entre les groupes de traitement était de 1,2% (-2,7% ; 5,1%), répondant au critère de non infériorité, sur la base d'une marge de -10%. Ainsi, le traitement par TREVICTA était non inférieur à l'injection mensuelle de palmitate de palipéridone. Les améliorations du fonctionnement, évaluées en utilisant l'échelle Personal and Social Performance (PSP), qui ont été observées durant la phase de stabilisation en ouvert ont été maintenues durant la phase en double aveugle pour les deux groupes de traitement.

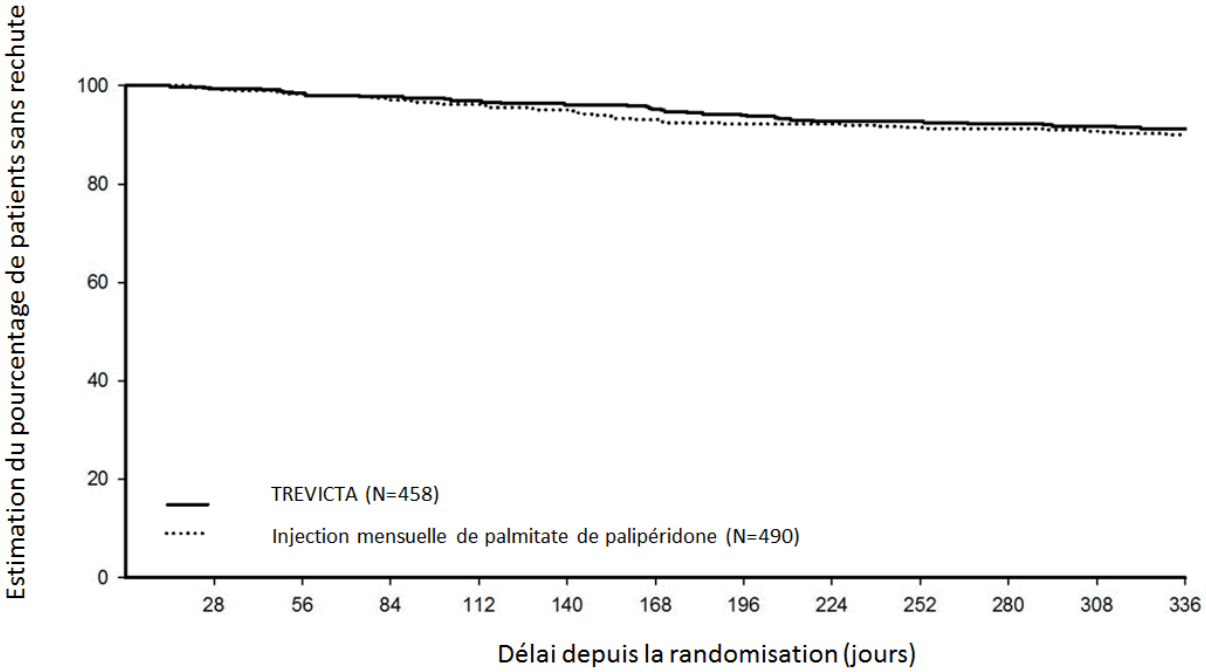

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier comparant le délai avant rechute entre TREVICTA et l'injection mensuelle de palmitate de palipéridone

Les données d'efficacité étaient homogènes parmi les sous-groupes de populations (genre, âge et origine ethnique).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études avec TREVICTA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique de schizophrénie. (Voir rubrique 4.2 pour des informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

En raison de sa solubilité extrêmement faible dans l'eau, la formulation trimestrielle de palmitate de palipéridone se dissout lentement après une injection intramusculaire avant d'être hydrolysé en palipéridone et absorbé dans la circulation sanguine. La libération de la substance active démarre dès le jour 1 et dure au moins 18 mois.

Les données présentées dans ce paragraphe reposent sur l'analyse pharmacocinétique de population. Après administration d'une dose unique par voie intramusculaire de TREVICTA, les concentrations plasmatiques de palipéridone augmentent graduellement pour atteindre des concentrations plasmatiques maximales à un T_{max} médian de 30-33 jours. Après injection intramusculaire de doses de 175 à 525 mg de TREVICTA dans le muscle deltoïde, en moyenne, une C_{max} plus élevée de 11-12% a été observée en comparaison avec les injections réalisées dans le muscle fessier. Le profil de libération et le schéma posologique de TREVICTA aboutissent au maintien prolongé des concentrations thérapeutiques. L'exposition totale à la palipéridone après administration de TREVICTA a été dose-proportionnelle dans un intervalle de doses allant de 175 à 525 mg et approximativement dose-

proportionnelle pour la C_{max}. Le ratio moyen pic/vallée à l'état d'équilibre pour une dose de TREVICTA était de 1,6 après l'administration dans le muscle fessier et de 1,7 après l'administration dans le muscle deltoïde.

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

Après l'administration de TREVICTA, les énantiomères (+) et (-) de la palipéridone s'interconvertissent atteignant un ratio d'ASC (+) sur (-) d'environ 1,7- 1,8.

Biotransformation et élimination

Lors d'une étude utilisant de la ^{14}C-palipéridone orale à libération immédiate, une semaine après l'administration d'une dose orale unique de 1 mg de ^{14}C-palipéridone à libération immédiate, 59% de la dose a été excrétée sous forme inchangée dans les urines, indiquant que la palipéridone n'est pas extensivement métabolisée au niveau hépatique. Environ 80% de la radioactivité administrée a été retrouvée dans les urines et 11% dans les fèces. Quatre voies métaboliques ont été identifiées *in vivo*, aucune d'entre elles ne concerne plus de 10% 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 n'ont indiqué aucune différence notoire sur la clairance apparente de la palipéridone après l'administration de palipéridone orale entre les métaboliseurs rapides et les métaboliseurs lents des substrats du CYP2D6. Les études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont montré que la palipéridone n'inhibe pas de façon substantielle le métabolisme des médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450, incluant CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 et CYP3A5.

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

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, la demi-vie apparente médiane de la palipéridone après l'administration de TREVICTA dans l'intervalle de doses 175-525 mg allait de 84 à 95 jours après injections dans le muscle deltoïde et de 118 à 139 jours après injection dans le muscle fessier.

Injection trimestrielle de palmitate de palipéridone à action prolongée versus autres formulations de palipéridone

TREVICTA est conçu pour délivrer la palipéridone sur une période trimestrielle alors que l'injection est mensuelle pour le palmitate de palipéridone mensuel. TREVICTA, administré en utilisant une dose 3,5 fois plus élevée que la dose correspondante de palmitate de palipéridone mensuel (voir rubrique 4.2), conduit à des expositions à la palipéridone comparables à celles obtenues avec des doses mensuelles équivalentes de palmitate de palipéridone mensuel ou des doses quotidiennes équivalentes de palipéridone en comprimés à libération prolongée. L'intervalle d'exposition pour TREVICTA est inclus dans l'intervalle d'exposition pour les dosages approuvés des comprimés à libération prolongée de palipéridone.

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

TREVICTA n'a pas été systématiquement étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'élimination d'une dose orale unique de 3 mg de palipéridone sous forme de comprimé à libération prolongée a été étudiée chez des sujets présentant différents degrés de fonction rénale. L'élimination de la palipéridone décroît avec la diminution de la clairance estimée de la créatinine. Chez les sujets avec une fonction rénale altérée, la clairance totale de la palipéridone était réduite de 32% en moyenne en cas d'insuffisance rénale légère (ClCr = 50 à < 80 mL/min), de 64% en cas d'insuffisance rénale modérée (ClCr = 30 à < 50 mL/min) et de 71% en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr = 10 à < 30 mL/min), ce qui correspondait à une augmentation moyenne de l'exposition (ASC_{inf}) de 1,5, 2,6 et 4,8 fois, respectivement, par rapport à des sujets sains.

Sujet âgé

L'analyse pharmacocinétique de population n'a pas mis en évidence de différences pharmacocinétiques liées à l'âge.

Indice de masse corporelle (IMC)/poids corporel

Des C_{max} inférieures ont été observées chez les sujets en surpoids et obèses. A l'état d'équilibre apparent avec TREVICTA, les concentrations minimales étaient comparables entre les sujets de poids normal, en surpoids et obèses.

Origine ethnique

L'analyse de pharmacocinétique de population n'a pas mis en évidence de différences pharmacocinétiques liées à l'origine ethnique.

Sexe

L'analyse de pharmacocinétique de population n'a pas mis en évidence de différences pharmacocinétiques liées au sexe.

Tabagisme

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Au cours des études de reproduction chez le rat avec la rispéridone orale, qui est extensivement convertie en palipéridone chez le rat et l'Homme, des effets indésirables ont été observés sur le poids de naissance et la survie des progénitures. Aucune embryotoxicité ou malformation n'a été observée après l'administration intramusculaire du palmitate de palipéridone à des rats gravides jusqu'à la dose la plus élevée (160 mg/kg/jour), correspondant à 2,2 fois l'exposition chez l'Homme à la dose

maximale recommandée de 525 mg. D'autres antagonistes dopaminergiques, lorsqu'ils ont été administrés à des animaux gravides, ont entraîné des effets délétères sur les capacités d'apprentissage et le développement moteur des progénitures.

Le palmitate de palipéridone et la palipéridone n'ont pas été génotoxiques. Au cours d'études de cancérogénèse réalisées avec la rispéridone orale chez le rat et la souris, des augmentations de l'incidence des adénomes hypophysaires (souris), des adénomes du pancréas endocrine (rat), et de la glande mammaire (chez les deux espèces) ont été observées. Le potentiel cancérogène du palmitate de palipéridone injecté par voie intramusculaire a été évalué chez le rat. Une augmentation statistiquement significative des adénocarcinomes des glandes mammaires chez les rats femelles à 10, 30 et 60 mg/kg/mois a été observée. Les rats mâles ont montré une augmentation statistiquement significative des adénomes et des carcinomes des glandes mammaires à 30 et 60 mg/kg/mois, ce qui correspond à 0,6 et 1,2 fois l'exposition chez l'Homme à la dose maximale recommandée de 525 mg. Ces tumeurs peuvent être liées à un antagonisme D2 dopaminergique prolongé et à une hyperprolactinémie. La signification de ces données tumorales chez les rongeurs en termes de risque pour l'espèce humaine est inconnue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Polysorbate 20
Polyéthylène glycol 4 000
Acide citrique monohydraté
Phosphate monosodique monohydraté
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

175 mg
0,88 mL de suspension en seringue préremplie (copolymère d'oléfine cyclique) munie d'un bouchon-piston, d'une valve antiretour et d'un capuchon (caoutchouc bromobutyle) avec une aiguille à paroi fine de sécurité de $1^{1/2}$ pouce 22 Gauge (0,72 mm x 38,1 mm) et une aiguille à paroi fine de sécurité de 1 pouce 22 Gauge (0,72 mm x 25,4 mm).

263 mg
1,32 mL de suspension en seringue préremplie (copolymère d'oléfine cyclique) munie d'un bouchon-piston, d'une valve antiretour et d'un capuchon (caoutchouc bromobutyle) avec une aiguille à paroi fine de sécurité de $1^{1/2}$ pouce 22 Gauge (0,72 mm x 38,1 mm) et une aiguille à paroi fine de sécurité de 1 pouce 22 Gauge (0,72 mm x 25,4 mm).

350 mg

1,75 mL de suspension en seringue préremplie (copolymère d'oléfine cyclique) munie d'un bouchon-piston, d'une valve antiretour et d'un capuchon (caoutchouc bromobutyle) avec une aiguille à paroi fine de sécurité de 1 1/2 pouce 22 Gauge (0,72 mm x 38,1 mm) et une aiguille à paroi fine de sécurité de 1 pouce 22 Gauge (0,72 mm x 25,4 mm).

525 mg
2,63 mL de suspension en seringue préremplie (copolymère d'oléfine cyclique) munie d'un bouchon-piston, d'une valve antiretour et d'un capuchon (caoutchouc bromobutyle) avec une aiguille à paroi fine de sécurité de 1 1/2 pouce 22 Gauge (0,72 mm x 38,1 mm) et une aiguille à paroi fine de sécurité de 1 pouce 22 Gauge (0,72 mm x 25,4 mm).

Présentations :
Le conditionnement contient 1 seringue préremplie et 2 aiguilles.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulations

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

Les instructions complètes d'utilisation et de manipulation de TREVICTA sont fournies dans la notice (Voir *Informations destinées aux professionnels de santé)*

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

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

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

EU/1/14/971/007
EU/1/14/971/008
EU/1/14/971/009
EU/1/14/971/010

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

Date de première autorisation : 05 décembre 2014
Date du dernier renouvellement :

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/.