1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xeplion 150 mg et Xeplion 100 mg, suspension injectable à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 156 mg de palmitate de palipéridone dans 1 mL équivalent à 100 mg de palipéridone.
Chaque seringue préremplie contient 234 mg de palmitate de palipéridone dans 1,5 mL équivalent à 150 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

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

Chez les patients adultes sélectionnés atteints de schizophrénie et ayant précédemment répondu à la palipéridone ou à la rispéridone orale, Xeplion peut être utilisé sans stabilisation préalable par un traitement oral si les symptômes psychotiques sont légers à modérés et si un traitement injectable à action prolongée est nécessaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

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

Substitution de la palipéridone orale à libération prolongée ou de la rispéridone orale par Xeplion
Xeplion doit être instauré comme décrit au début de la rubrique 4.2 ci-dessus. Durant le traitement par dose d'entretien mensuelle de Xeplion, les patients précedemment stabilisés sous différentes doses de palipéridone orale sous forme de comprimés à libération prolongée peuvent atteindre une exposition similaire en palipéridone à l'état d'équilibre avec les injections. Les doses d'entretien de Xeplion nécessaires pour atteindre une exposition similaire à l'état d'équilibre sont indiquées dans le tableau suivant :

Doses de palipéridone sous forme de comprimés à libération prolongée et de Xeplion requises pour atteindre une exposition à la palipéridone similaire à l'état d'équilibre lors d'un traitement d'entretien	
Dose précédente de palipéridone sous forme de comprimés à libération prolongée	**Injection de Xeplion**
3 mg par jour 6 mg par jour 9 mg par jour 12 mg par jour	25-50 mg tous les mois 75 mg tous les mois 100 mg tous les mois 150 mg tous les mois

La palipéridone orale ou la rispéridone orale précédemment administrée peut être arrêtée au moment de l'instauration du traitement par Xeplion. Certains patients peuvent bénéficier d'un arrêt progressif. Certains patients passant d'une dose orale de palipéridone plus élevée (par exemple, 9-12 mg par jour) à des injections dans le muscle fessier avec Xeplion peuvent avoir une exposition plasmatique plus faible au cours des 6 premiers mois après le changement. Par conséquent, de façon alternative, il pourrait être envisagé de faire des injections dans le muscle deltoïde pendant les 6 premiers mois.

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

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

L'arrêt des médicaments antipsychotiques doit être effectué conformément aux informations de prescription associées. Si Xeplion est interrompu, ses propriétés de libération prolongée doivent être prises en compte. Il est recommandé de réévaluer périodiquement la nécessité de poursuivre un

traitement contre les symptômes extrapyramidaux (SE).

Oubli de doses

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

Si la date de la seconde injection de Xeplion (jour 8 ± 4 jours) est oubliée, la recommandation d'instaurer à nouveau le traitement dépend de la durée qui s'est écoulée depuis la première injection reçue par le patient.

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

Oubli de la seconde dose d'instauration (4 à 7 semaines après la première injection)
Si 4 à 7 semaines se sont écoulées depuis la première injection de Xeplion, reprendre le traitement par deux injections de 100 mg comme suit :
1. une injection dans le muscle deltoïde dès que possible
2. une autre injection dans le muscle deltoïde une semaine plus tard
3. reprise du cycle normal mensuel des injections dans le muscle deltoïde ou le muscle fessier de doses allant de 25 à 150 mg, en fonction de la tolérance individuelle du patient et/ou de l'efficacité.

Oubli de la seconde dose d'instauration (> 7 semaines après la première injection)
Si plus de 7 semaines se sont écoulées depuis la première injection de Xeplion, recommencer le traitement comme décrit ci-dessus dans le schéma d'instauration de Xeplion.

Oubli d'une dose d'entretien mensuelle (1 mois à 6 semaines)
Après l'instauration, le cycle d'injection de Xeplion recommandé est mensuel. Si moins de 6 semaines se sont écoulées depuis la dernière injection, alors la dose précédemment stabilisante devra être administrée dès que possible, suivie par des injections à intervalles mensuels.

Oubli d'une dose d'entretien mensuelle (> 6 semaines à 6 mois)
Si plus de 6 semaines se sont écoulées depuis la dernière injection de Xeplion, la recommandation est la suivante :

Pour les patients stabilisés par des doses allant de 25 à 100 mg
1. une injection dans le muscle deltoïde dès que possible de la même dose que celle par laquelle le patient était précédemment stabilisé.
2. une autre injection dans le muscle deltoïde (même dose) une semaine plus tard (jour 8).
3. reprise du cycle mensuel normal des injections dans le muscle deltoïde ou dans le muscle fessier de doses allant de 25 à 150 mg, en fonction de la tolérance individuelle du patient et/ou de l'efficacité.

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

Oubli d'une dose d'entretien mensuelle (> 6 mois)
Si plus de 6 mois se sont écoulés depuis la dernière injection de Xeplion, recommencez le traitement comme décrit ci-dessus dans le schéma d'instauration de Xeplion.

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

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

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

Insuffisance hépatique
D'après l'expérience acquise avec la palipéridone orale, 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 Xeplion chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Xeplion est destiné à l'administration intramusculaire uniquement. Il ne doit pas être administré par une autre voie. Il doit être injecté lentement, en profondeur dans le muscle deltoïde ou fessier. Chaque injection doit être administrée par un professionnel de santé. L'administration doit être effectuée par une injection unique. La dose ne doit pas être administrée par des injections séparées.

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

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

Administration dans le muscle deltoïde
La taille de l'aiguille recommandée pour les administrations initiales et d'entretien de Xeplion dans le muscle deltoïde est déterminée par le poids du patient. Pour les patients ayant un poids ≥ 90 kg, l'aiguille de $1^{1/2}$ pouce 22 Gauge (38,1 mm x 0,72 mm) est recommandée. Pour ceux ayant un poids < 90 kg, l'aiguille de 1 pouce 23 Gauge (25,4 mm x 0,64 mm) est recommandée. Les injections dans le muscle deltoïde doivent être alternées entre les deux muscles deltoïdes.

Administration dans le muscle fessier
La taille de l'aiguille recommandée pour l'administration d'entretien de Xeplion dans le muscle fessier est l'aiguille de $1^{1/2}$ pouce 22 Gauge (38,1 mm x 0,72 mm). L'administration doit être faite dans le quadrant supéro-externe de la fesse. Les injections dans le muscle fessier doivent être alternées entre les deux muscles fessiers.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Xeplion 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.

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.

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 Xeplion. 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 de Xeplion 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 Xeplion et leur NGB doit être suivie jusqu'à rétablissement.

Réactions d'hypersensibilité

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

Si des réactions d'hypersensibilité surviennent : arrêter Xeplion ; initier des mesures générales d'accompagnement cliniquement appropriées et surveiller le patient jusqu'à ce que les signes et les symptômes disparaissent (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Hyperglycémie et diabète

Hyperglycémie, diabète et exacerbation d'un diabète préexistant, dont coma diabétique et acidocétose, ont été rapportés au cours du traitement par palipéridone. Une surveillance clinique adéquate 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 Xeplion. 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 de Xeplion. Le poids doit être contrôlé régulièrement.

Utilisation chez des patients présentant 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 une tumeur préexistante potentiellement prolactine-dépendante.

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 essais contrôlés versus placebo, de 6 semaines, à doses fixes réalisés avec la palipéridone orale sous forme de comprimés à libération prolongée (3, 6, 9 et 12 mg), une hypotension orthostatique a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par la palipéridone orale comparé à 0,8 % des patients sous placebo. Xeplion 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

Xeplion 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 et de ce fait, une adaptation posologique est recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale légère. Xeplion 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 déments

Xeplion n'a pas été étudié chez les patients âgés déments. Xeplion doit être utilisé avec précaution chez les patients âgés déments ayant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

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

Mortalité globale
Dans une méta-analyse portant sur 17 essais cliniques contrôlés, des patients âgés 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 Xeplion 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, 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 rispéridone) ayant des propriétés alpha-bloquantes adrénergiques. Après commercialisation, des cas de priapisme ont également été rapportés avec la palipéridone orale, qui est le métabolite actif de la rispéridone. Les patients doivent être informés d'aller consulter en urgence un médecin si le priapisme n'a pas disparu au bout de 4 heures.

Régulation de la température corporelle

Une altération de la capacité corporelle à diminuer la température corporelle centrale a été rapportée avec les médicaments antipsychotiques. La

prudence est recommandée lors de la prescription de Xeplion 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 Xeplion 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 Xeplion 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 Xeplion (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 Xeplion 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 autres antipsychotiques et certains antipaludéens (par exemple, méfloquine). Cette liste est indicative et non exhaustive.

Effets potentiels de Xeplion 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), Xeplion 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 Xeplion 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, tricycliques ou IRSSs, tramadol, méfloquine, etc.).

La co-administration de palipéridone orale sous forme de comprimés à libération prolongée à l'état d'équilibre (12 mg une fois par jour) avec du divalproex 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 Xeplion et le lithium n'a été effectuée, toutefois, une interaction pharmacocinétique est peu probable.

Effets potentiels d'autres médicaments sur Xeplion

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 *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'AUC 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 Xeplion doit être réévaluée et augmentée si nécessaire. A l'inverse, lors de l'arrêt de la carbamazépine, la dose de Xeplion doit être réévaluée et diminuée si nécessaire.

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

Utilisation concomitante de Xeplion avec la rispéridone ou la palipéridone orale

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

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

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 allaitante. Xeplion 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 Xeplion soit connue.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques ont été insomnie, céphalée, anxiété, infection des voies respiratoires supérieures, réaction au site d'injection, parkinsonisme, prise de poids, akathisie, agitation, sédation/somnolence, nausée, constipation, sensation vertigineuse, douleur musculo-squelettique, tachycardie, tremblement, douleur abdominale, vomissement, diarrhée, fatigue et dystonie. Parmi ces effets indésirables, l'akathisie et la sédation/somnolence sont apparues dose-dépendantes.

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 (péropératoire)
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 des 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 Xeplion 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 Xeplion.
[e] **L'Insomnie inclut** : insomnie initiale, insomnie du milieu de la nuit ; **la convulsion inclut** : crise de Grand mal ; **l'œdème inclut** : œdème généralisé, œdème périphérique, œdème qui prend le godet ; **les troubles menstruels incluent** : menstruation 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 de Xeplion 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
L'effet indésirable lié au site d'injection le plus fréquemment rapporté a été la douleur. La majorité de ces réactions a été rapportée comme étant de sévérité légère à modérée. L'évaluation par les sujets de la douleur au niveau du site d'injection réalisée à l'aide d'une échelle analogique visuelle tendait à diminuer en fréquence et en intensité durant toute la période des études de phases 2 et 3 avec Xeplion. Les injections dans le muscle deltoïde ont été perçues comme légèrement plus douloureuses que les injections dans le muscle fessier. Les autres réactions au site d'injection ont été principalement d'intensité faible et ont inclus induration (fréquente), prurit (peu fréquent) et nodules (rare).

Symptômes extrapyramidaux
Les symptômes extrapyramidaux incluaient une analyse poolée des termes suivants : parkinsonisme (incluant 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 (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, crise oculogyre, 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 est inclus, qui n'ont pas nécessairement une origine extrapyramidale.

Prise de poids
Dans l'étude de 13 semaines comprenant la dose d'initiation de 150 mg, la proportion de patients présentant une prise de poids anormale ≥ 7 % a montré une tendance dose-dépendante, avec un taux d'incidence de 5 % dans le groupe placebo comparé à des taux de 6 %, 8 % et 13 % dans les groupes traités par Xeplion 25 mg, 100 mg et 150 mg respectivement.

Pendant la période de transition/entretien de 33 semaines en ouvert de l'essai de prévention de rechute à long terme, 12 % des patients traités par Xeplion répondaient à ce critère (prise de poids ≥ 7 % depuis la phase en double aveugle jusqu'à la fin de l'étude) ; le changement de poids moyen (ET) à partir du début de l'étude en ouvert était +0,7 (4,79) kg.

Hyperprolactinémie
Dans les essais cliniques, des augmentations médianes de la prolactine sérique ont été observées chez les patients des deux sexes qui ont reçu Xeplion. Des effets indésirables pouvant suggérer une augmentation du taux de prolactine (par exemple, aménorrhée, galactorrhée, troubles menstruels, gynécomastie) ont été rapportés au total chez < 1 % des patients.

Effets de classe

Un allongement de l'intervalle QT, des arythmies ventriculaires (fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire), une mort subite inexpliquée, un arrêt cardiaque et des torsades de pointes peuvent survenir avec les antipsychotiques. Des cas de thromboembolies veineuses, incluant des cas d'embolies pulmonaires et de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les médicaments antipsychotiques (fréquence indéterminée).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 BRUXELLES Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

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 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. 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Xeplion 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

Traitement de la phase aiguë de la schizophrénie
L'efficacité de Xeplion dans le traitement de la phase aiguë de la schizophrénie a été établie au cours de quatre études à court terme (une étude de 9 semaines et trois études de 13 semaines) en double aveugle, randomisées, contrôlées versus placebo, à doses fixes chez des patients adultes en rechute hospitalisés en phase aiguë et répondant aux critères DSM-IV de la schizophrénie. Les doses fixes de Xeplion dans ces études ont été administrées aux jours 1, 8 et 36 dans l'étude de 9 semaines ainsi qu'au jour 64 dans les études de 13 semaines. Aucune couverture additionnelle avec un antipsychotique oral n'a été requise pendant le traitement de la phase aiguë de la schizophrénie par Xeplion. 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'hostilité/l'excitation incontrôlées et l'anxiété/la dépression. Le fonctionnement a été évalué en utilisant l'échelle PSP (Personal and Social Performance). L'échelle PSP est une échelle validée notée par les cliniciens qui mesure le fonctionnement personnel et social dans quatre domaines : les activités utiles à la société (travail et études), les relations personnelles et sociales, l'autonomie et les comportements perturbateurs et agressifs.

Dans une étude de 13 semaines (n = 636) comparant trois doses fixes de Xeplion (injection initiale de 150 mg dans le muscle deltoïde suivie de 3 doses dans le muscle fessier ou deltoïde de 25 mg/4 semaines, 100 mg/4 semaines ou 150 mg mg/4 semaines) au placebo, les trois doses de Xeplion ont été supérieures au placebo dans l'amélioration du score total à l'échelle PANSS. Dans cette étude, les groupes de traitement de 100 mg/4 semaines et 150 mg/4 semaines ont montré une supériorité statistique par rapport au placebo sur l'échelle PSP, mais pas celui de 25 mg/4 semaines. Ces résultats soutiennent l'efficacité sur la durée totale du traitement et l'amélioration sur l'échelle PANSS qui a été observée dès le jour 4 avec une différence significative par rapport au placebo dans les groupes Xeplion 25 mg et 150 mg à partir du jour 8.

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

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 R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 et R092670-PSY-3007 : Analyse de l'efficacité primaire					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Moyenne à la ligne de base (ET)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)	--	86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Variation moyenne (ET)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)		-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
Valeur de P (vs placebo)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Moyenne à la ligne de base (ET)	92,4 (12,55)	--	89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Variation moyenne (ET)	-4,1 (21,01)		-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
Valeur de P (vs placebo)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Moyenne à la ligne de base (ET)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	--
Variation moyenne (ET)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	
Valeur de P (vs placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Moyenne à la ligne de base (ET)	87,8 (13,90)	--	88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	--
Variation moyenne (ET)	6,2 (18,25)		-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	
Valeur de P (vs placebo)	--		0,001	< 0,0001	

* Dans l'étude R092670-PSY-3007, une dose d'initiation de 150 mg a été administrée à tous les sujets des groupes de traitement par Xeplion au jour 1 suivie par la dose assignée par la suite.
Note : une variation négative du score indique une amélioration.

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

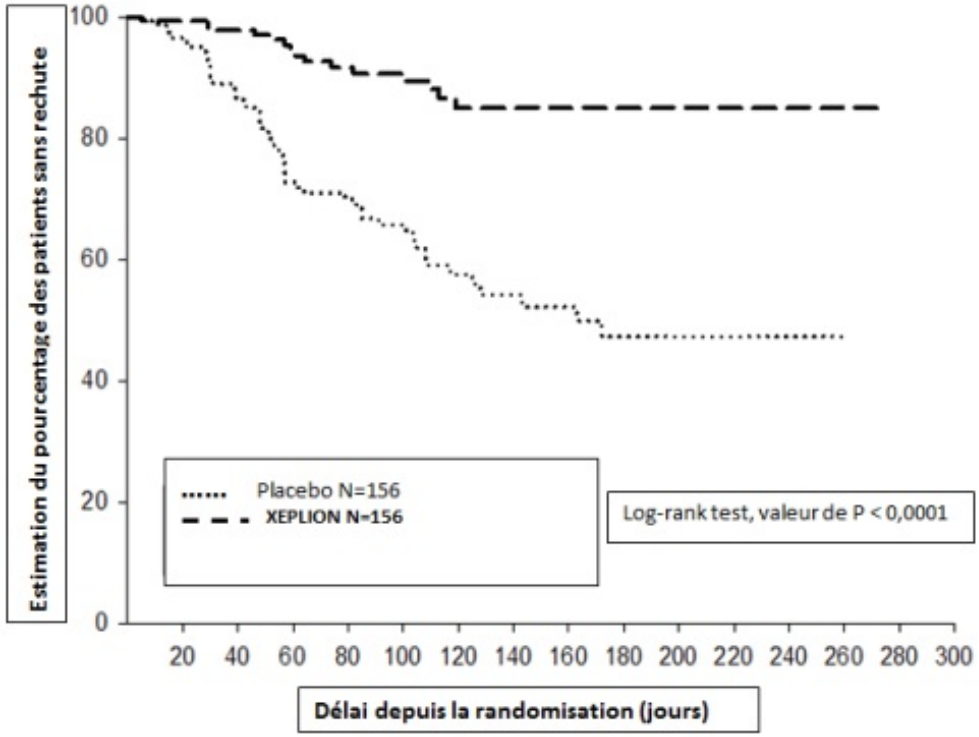


Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier du délai avant rechute – Analyse intermédiaire (Analyse intermédiaire en intention de traiter)

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études avec Xeplion 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

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

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

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

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

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

Biotransformation et élimination

Une semaine après l'administration d'une dose orale unique de 1 mg de ^{14}C-palipéridone à libération immédiate, 59 % de la dose a été excrétée sous forme inchangée dans 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 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 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.

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

Xeplion est conçu pour délivrer la palipéridone sur une période mensuelle alors que la palipéridone orale à libération prolongée est administrée quotidiennement. Le schéma initial de Xeplion (150 mg/100 mg dans le muscle deltoïde aux jour 1/jour 8) a été établi afin d'atteindre rapidement des concentrations de palipéridone à l'état d'équilibre lors de l'instauration du traitement sans utiliser de couverture orale supplémentaire.

En général, les concentrations plasmatiques initiales totales de Xeplion étaient comprises dans l'intervalle d'exposition observée avec des doses de palipéridone orale à libération prolongée allant de 6 à 12 mg. L'utilisation du schéma initial de Xeplion a permis aux patients de rester dans la fenêtre d'exposition obtenue avec des doses de 6 à 12 mg de palipéridone orale à libération prolongée même les jours précédant l'administration de la dose (jour 8 et jour 36) où l'exposition est plus faible. En raison de la différence de profils pharmacocinétiques médians entre les deux médicaments, la prudence est recommandée lors d'une comparaison directe de leurs propriétés pharmacocinétiques.

Insuffisance hépatique

La palipéridone n'est pas extensivement métabolisée au niveau hépatique. Bien que Xeplion 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

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 lors d'une insuffisance rénale légère (ClCr = 50 à < 80 mL/min), de 64 % lors d'une insuffisance rénale modérée (ClCr = 30 à < 50 mL/min) et de 71 % lors d'une 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. Sur la base d'un nombre limité d'observations de Xeplion chez les sujets atteint d'insuffisance rénale légère et de simulations pharmacocinétiques, une réduction de dose est recommandée (voir rubrique 4.2).

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

Origine ethnique

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

Sexe

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

Tabagisme

D'après des études *in vitro* utilisant des enzymes hépatiques humaines, la palipéridone n'est pas un substrat du CYP1A2 ; le tabagisme ne devrait donc pas avoir d'effet sur la pharmacocinétique de la palipéridone. L'effet du tabagisme sur la pharmacocinétique de la palipéridone n'a pas été étudié avec Xeplion. 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 (formulation mensuelle) injecté par voie intramusculaire 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 4,1 fois l'exposition chez l'homme à la dose maximale recommandée de 150 mg. D'autres antagonistes dopaminergiques, lorsqu'ils ont été administrés à des animaux gravides, ont entraîné des effets délétères sur les capacités d'apprentissage et le développement moteur des progénitures.

Le palmitate de palipéridone et la palipéridone n'ont pas été génotoxiques. Au cours d'études de cancérogénèse orale réalisées avec la rispéridone chez le rat et la souris, des augmentations de l'incidence des adénomes hypophysaires (souris), des adénomes du pancréas endocrine (rat), et 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 1,2 et 2,2 fois l'exposition chez l'Homme à la dose maximale recommandée. 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 disodique anhydre
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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

100 mg
1 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 de sécurité de $1^{1/2}$ pouce 22 Gauge (0,72 mm x 38,1 mm) et une aiguille de sécurité de 1 pouce 23 Gauge (0,64 mm x 25,4 mm).

150 mg
1,5 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 de sécurité de $1^{1/2}$ pouce 22 Gauge (0,72 mm x 38,1 mm) et une aiguille de sécurité de 1 pouce 23 Gauge (0,64 mm x 25,4 mm).

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

Coffret d'initiation du traitement :
Chaque coffret contient 1 conditionnement de Xeplion 150 mg et 1 conditionnement de Xeplion 100 mg.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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/1/11/672/006

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

Date de première autorisation : 04 mars 2011
Date de dernier renouvellement : 16 décembre 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

25/05/2023

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