

Le palmitate de palipéridone (Invega Sustenna^{MD})

Information générale^(2,8,11)

Le palmitate de palipéridone est indiqué chez les patients âgés de 18 ans et plus souffrant de schizophrénie. Son avis de conformité a été émis par Santé Canada le 30 juin 2010. Il s'agit d'une suspension injectable à libération prolongée disponible en seringues préremplies contenant 50 mg/0,5 ml, 75 mg/0,75 mL, 100 mg/1 mL et 150 mg/1,5 mL de palipéridone sous forme de palmitate de palipéridone. La compagnie Janssen-Ortho commercialise ce produit sous forme de trousse contenant une seringue préremplie à usage unique ainsi que deux aiguilles de sécurité. Présentement, il ne figure pas sur la liste de médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).

Description^(2,8)

Le palmitate de palipéridone est hydrolysé en palipéridone, qui est le principal métabolite actif de la rispéridone. On suppose que son effet antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques de type 2 et sur les récepteurs sérotoninergiques de type 2 (5-HT_{2A}) est responsable de son activité thérapeutique, mais son mécanisme d'action exact demeure inconnu. L'inhibition d'autres récepteurs, tels que les récepteurs alpha adrénérgiques de types 1 et 2 ainsi que les récepteurs histaminergiques de type 1, pourrait expliquer certains autres effets de la palipéridone.

Posologie et mode d'administration^(2,5,8)

La dose de palmitate de palipéridone recommandée le premier jour du traitement est de 150 mg. Au jour 8, soit une semaine plus tard, une dose de 100 mg doit être administrée dans le but d'atteindre rapidement la concentration thérapeutique. Par la suite, la dose d'entretien mensuelle recommandée est de 75 mg. Celle-ci peut être diminuée jusqu'à 25 mg ou augmentée jusqu'à 150 mg, selon la tolérance et l'efficacité. L'ajustement de la dose peut se faire mensuellement, tout en gardant en mémoire que l'effet du changement posologique peut tarder jusqu'à plusieurs mois. Puisqu'il s'agit d'une formulation longue action, il est recommandé de vérifier la tolérance des patients n'ayant jamais pris de palipéridone par voie orale ou de rispéridone par voie orale ou injectable en administrant d'abord un de ces deux agents par voie orale.

Passer au palmitate de palipéridone^(2,5,8)

Les antipsychotiques oraux peuvent être cessés dès que le traitement avec le palmitate de palipéridone est instauré selon le schéma posologique décrit précédemment. Pour les patients qui étaient stables sous palipéridone par voie orale, un schéma posologique différent est proposé. Les patients qui recevaient une dose quotidienne de palipéridone à libération prolongée de 12, 6 ou 3 mg peuvent débuter le traitement à des doses mensuelles de 150, 75 et 25-50 mg respectivement, le lendemain de l'arrêt de la palipéridone par voie orale. Chez les patients qui recevaient un antipsychotique injectable à longue action, incluant la rispéridone, la première dose de palmitate de palipéridone doit être administrée le jour où l'injection de l'antipsychotique cessé était planifiée. Le régime d'initiation (150 mg au jour 1 et 100 mg au jour 8) n'est pas nécessaire dans ces cas-là. Par ailleurs, le fabricant propose les doses équivalentes de palmitate de palipéridone et de rispéridone injectable à longue action qui sont nécessaires pour atteindre une exposition similaire à la palipéridone à l'état d'équilibre.

La pharmacocinétique, les effets indésirables, les interactions et les contre-indications avec le palmitate de palipéridone sont très semblables à ceux de la palipéridone. Ces informations, de même que des données supplémentaires sur la posologie et l'ajustement en insuffisance rénale, sont disponibles dans la monographie du produit.

Études d'efficacité^(4,6,7,9,10)

L'efficacité du palmitate de palipéridone dans le traitement aigu de la schizophrénie a été démontrée dans quatre études de courte durée, menées en double aveugle, randomisées et contrôlées par placebo. Dans ces quatre études, le palmitate de palipéridone s'est révélé supérieur au placebo dans l'amélioration des symptômes négatifs et positifs de la schizophrénie, qui étaient évalués avec le PANSS (Positive and negative syndrome scale). L'efficacité du palipéridone palmitate dans le contrôle soutenu des symptômes de schizophrénie a été établie dans une étude à double-aveugle, contrôlée par placebo et menée sur une période de 24 semaines. Le délai avant la rechute était significativement plus long avec le palmitate de palipéridone par rapport au placebo.

En pratique...^(1,2,3,8)

Considérant à la fois l'importance de l'adhésion dans le traitement de la schizophrénie et les difficultés s'y rattachant pour les patients atteints de cette maladie, les antipsychotiques injectables à longue action constituent une option thérapeutique intéressante. Avant la commercialisation du palmitate de palipéridone, le seul antipsychotique atypique injectable à libération prolongée était la rispéridone (Risperdal Consta^{MD}), qui s'administre aux deux semaines. L'avantage du palmitate de palipéridone, qui se donne une fois par mois, est non négligeable puisque l'injection doit se faire par un professionnel de la santé. De plus, contrairement à la rispéridone, le palmitate de palipéridone peut être conservé à température pièce et ne requiert pas de reconstitution ni de supplémentation par voie orale en début de traitement. En contrepartie, il s'agit d'un médicament coûteux qui n'est pas remboursé par la RAMQ présentement, tout comme la palipéridone par voie orale. Le coût mensuel du traitement de palmitate de palipéridone est évalué entre 300 à 1000\$ par mois, alors que celui de la rispéridone injectable à libération prolongée varie entre 165 et 675\$. Par ailleurs, la supériorité du palmitate de palipéridone ou de la palipéridone par voie orale par rapport à la rispéridone ou à d'autres antipsychotiques n'a pas été démontrée, ni même étudiée. Des essais cliniques comparant le palmitate de palipéridone à d'autres agents utilisés dans le traitement de la schizophrénie, particulièrement la rispéridone, doivent donc être menés avant de pouvoir positionner cet agent par rapport aux autres options thérapeutiques disponibles.

Préparé par: Alexandra Gilbert, résidente en pharmacie, HDQ du CHUQ

Révisé par: Marie-Christine Boulanger, pharmacienne, CHUL du CHUQ

Octobre 2010

Références

1. Bishara D. Once-monthly paliperidone injection for the treatment of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010;6:561-72.
2. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties. Invega, Invega Sustenna, Risperdal Consta [En ligne]. www.e-therapeutics.ca (site consulté le 24 octobre 2010).

3. Conseil du médicament. Invega: Maintien de la décision antérieure – Avis de refus – Valeur thérapeutique [En ligne]. www.cdm.gouv.qc.ca (site consulté le 24 octobre 2010)
4. Gopal S, Hough DW, Xu H et coll. Efficacy and safety of paliperidone palmitate in adult patients with acutely symptomatic schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Int Clin Psychopharmacol* 2010 ; 25(5):247-56.
5. Gopal S, Gassmann-Mayer C, Palumbo J et coll. Practical guidance for dosing and switching paliperidone palmitate treatment in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2010 ;26(2):377-87.
6. Hough D, Gopal S, Vijapurkar U et coll. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2010;116(2-3):107-17.
7. Kramer M, Litman R, Hough D et coll. Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13(5):635-47.
8. Micromedex Healthcare series. Monographies de la palipéridone, du palmitate de palipéridone et de la rispéridone. Thomson Micromedex, 1974-2010. [En ligne]. www.thomsonhc.com (site consulté le 24 octobre 2010).
9. Nasrallah HA, Gopal S, Gassmann-Mayer C, et al. Efficacy and safety of three doses of paliperidone palmitate, an investigational long- acting injectable antipsychotic in schizophrenia. Poster presented at the Institute on Psychiatric Services Annual Meeting, Chicago, IL, 2008 Oct 2-5.
10. Pandina GJ, Lindenmayer JP, Lull J et coll. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30(3):235-244.
11. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste des médicaments [En ligne]. www.ramq.gouv.qc.ca (site consulté le 24 octobre 2010).