

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

INVEGA 6 mg uzatılmış salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Paliperidon 6 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 30 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı tablet.

“PAL 6” basılı bej tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

INVEGA, şizofreni tedavisinde endikedir.

INVEGA, monoterapi şeklinde ve antidepresanlar ve/veya duygudurum düzenleyiciler ile kombine olarak şizoafektif bozukluk tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Şizofreni

INVEGA'nın şizofreni tedavisi için yetişkinlerde tavsiye edilen dozu günde bir kez, sabahları 6 mg'dır. Başlangıçta doz titrasyonuna gerek yoktur. Bazı hastalar günde önerilen 3-12 mg'lık doz aralığındaki daha yüksek veya düşük dozlardan da yarar görebilir. Gerektiği durumlarda doz ayarlaması, sadece klinik olarak yeniden değerlendirildikten sonra yapılmalıdır. Doz artışı gerekli olduğunda, genellikle 5 günden fazla aralıklarla yapılacak günde 3 mg'lık artışlar önerilmektedir.

Şizoafektif Bozukluk

INVEGA'nın yetişkinlerde şizoafektif bozukluk tedavisi için tavsiye edilen dozu günde bir kez, sabahları 6 mg'dır. Başlangıçta doz titrasyonuna gerek yoktur. Bazı hastalar günde önerilen 3-12 mg'lık doz aralığındaki daha yüksek veya düşük dozlardan da yarar görebilir. Daha yüksek dozlarda daha güçlü etkilere doğru genel bir eğilim görülmüştür. Gerektiği durumlarda doz ayarlaması, sadece klinik olarak yeniden değerlendirildikten sonra yapılmalıdır. Doz artışı gerekli olduğunda, genellikle 4 günden fazla aralıklarla yapılacak günde 3 mg'lık artışlar önerilmektedir.

Başka antipsikotik ajanlara geçiş:

Hastaların INVEGA'dan başka antipsikotik ajanlara geçişi ile ilgili sistematik olarak toplanan özel veriler yoktur. Antipsikotik ajanların farklı farmakodinamik ve farmakokinetik profillerinden dolayı, başka bir antipsikotik ürüne geçerken tıbbi olarak bir hekimin danışmanlığına ihtiyaç vardır.

Uygulama şekli:

INVEGA oral yolla kullanım içindir ve aç veya tok karnına uygulanabilir. INVEGA bütün olarak herhangi bir sıvı yardımıyla yutulmalı, çiğnenmemeli, bölünmemeli ve ezilmemelidir.

INVEGA uygulaması, besin alımına göre standardize edilmelidir (*Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik Özellikler*). Hastalar INVEGA'yı her zaman açlık koşullarında ya da her zaman kahvaltı ile birlikte almaları ve açlık veya tokluk koşullarında uygulama değişikliği yapmamaları konusunda bilgilendirilmelidir.

İlaç, emilmeyen bir kabuk içerisinde, etkin maddeyi kontrollü bir hızda salacak şekilde tasarlanmıştır. Tabletin kabuğu, çözünmeyen çekirdek bileşenleriyle birlikte vücuttan atılır; hastalar dışkılarında tablete benzeyen bir şeyler gördüklerinde endişelenmemelidirler.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

- Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi ≥ 50 ile <80 ml/dak arası) tavsiye edilen başlangıç dozu günde bir kez 3 mg'dır. Doz klinik yanıt ve tolere edilebilirliğe bağlı olarak günde 6 mg'a çıkarılabilir.
- Orta ve ağır derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi ≥ 10 ile <50 ml/dak arası) INVEGA'nın tavsiye edilen dozu günde bir kez 3 mg'dır. INVEGA, kreatinin klerensi 10 ml/dakika'nın altındaki hastalarda çalışılmadığından, bu hastalarda kullanılması önerilmemektedir.
- Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. INVEGA ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamış olduğundan dikkatli olunması önerilir.

Pediyatrik popülasyon:

INVEGA'nın şizofreni tedavisi için 12-17 yaş arasındaki adolesanlarda tavsiye edilen dozu günde bir kez, sabahları 3 mg'dır. Başlangıçta doz titrasyonuna gerek yoktur. Bazı hastalar günde önerilen 6-12 mg'lık doz aralığındaki daha yüksek dozlardan da yarar görebilir. Gerekli durumlarda doz artışı, sadece klinik olarak yeniden değerlendirildikten sonra yapılmalıdır. Doz artışı gerekli olduğunda, genellikle 5 günden fazla aralıklarla yapılacak günde 3 mg'lık artışlar önerilmektedir.

INVEGA'nın 12 yaşın altındaki şizofreni hastalarında ve 18 yaşın altındaki şizoafektif bozukluk hastalarında güvenlilik ve etkililiği incelenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Normal böbrek fonksiyonu olan (≥ 80 ml/dak) yaşlı hastalarda, normal böbrek fonksiyonu olan yetişkinlere önerilen dozun aynısı önerilmektedir. Fakat yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonları azalabileceğinden, böbrek fonksiyon durumuna göre doz ayarlaması gerekebilir (*Bkz., Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli, Böbrek/Karaciğer yetmezliği*).

Diğer özel popülasyonlar:

Cinsiyet, ırk veya sigara kullanım durumuna göre doz ayarlaması yapılması önerilmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

INVEGA veya ilacın içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir. Paliperidon risperidonun aktif metaboliti olduğundan, INVEGA risperidona karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

QT aralığı:

Diğer antipsikotiklerle olduğu gibi, bilinen kardiyovasküler hastalığı olan veya ailesinde QT uzaması olan hastalarda ve QT aralığını uzattığı düşünülen diğer ilaçlar ile birlikte kullanılacağı durumlarda, INVEGA reçetelenirken dikkatli olunmalıdır.

Nöroleptik Malign Sendrom:

Hipertermi, kaslarda sertlik, otonomik instabilite, bilinç değişikliği ve serum kreatinin fosfokinaz seviyelerinde yükselme ile karakterize olan Nöroleptik Malign Sendrom (NMS)'un, paliperidon da dahil antipsikotik ilaçlar ile oluştuğu bildirilmiştir. Ek klinik belirtiler arasında miyoglobülinüri (rabdomiyolizis) ve akut böbrek bozukluğu da bulunabilir. Eğer bir hastada NMS'yi işaret eden bulgu ve belirtiler oluşursa INVEGA da dahil olmak üzere tüm antipsikotik ilaçlar kesilmelidir.

Tardif diskinezi:

Dopamin reseptör antagonisti özelliğine sahip ilaçlar, özellikle dil ve/veya yüzde, ritmik, istem dışı hareketlerle karakterize olan tardif diskinezinin indüklenmesi ile ilişkilendirilmişlerdir. Eğer tardif diskinezinin bulgu ve belirtileri oluşursa, INVEGA da dahil olmak üzere tüm antipsikotik ilaçların kesilmesi düşünülmelidir.

Hiperglisemi:

INVEGA ile yapılan klinik çalışmalarda seyrek olarak glukoza bağlı advers olaylar bildirilmiştir. Diyabeti olan veya diabetes mellitus gelişmesi için risk faktörü taşıyan hastaların klinik olarak izlenmesi önerilmektedir.

Ortostatik hipotansiyon:

Paliperidon, alfa-blokör aktivitesinden dolayı ortostatik hipotansiyon gelişmesine neden olabilir. INVEGA, bilinen kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda (örn; kalp yetmezliği, miyokardiyal enfarktüs veya iskemi, ileti anormallikleri), serebrovasküler hastalığı olan hastalarda veya hipotansiyona neden olabilecek durumlarda (örn; dehidratasyon, hipovolemi ve antihipertansif ilaçlar ile tedavi) dikkatli kullanılmalıdır.

Nöbetler:

Diğer antipsikotik ilaçlar ile olduğu gibi INVEGA, nöbet eşiğini potansiyel olarak düşüren durumlarda veya nöbet hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Gastrointestinal obstrüksiyon potansiyeli:

INVEGA, deforme olmadığı ve gastrointestinal kanalda şeklini değiştirmedikten dolayı, önceden ciddi gastrointestinal daralması (patolojik veya iyatrojenik) ya da disfajisi olan veya tabletleri yutma zorluğu çeken hastalara rastgele uygulanmamalıdır. Daralması olduğu bilinen hastalarda, şekil değiştirmeyen kontrollü salım formülasyonlu ilaçların yutulmasına bağlı obstrüktif semptomlarla ilgili seyrek bildirimler vardır. Dozaj formunun kontrollü salım tasarımı nedeniyle INVEGA, sadece ilacı bütün olarak yutabilecek hastalarda kullanılmalıdır (*Bkz. Bölüm 4.2*).

Demanslı yaşlı hastalar:

Konvansiyonel ve atipik antipsikotik ilaçlar demansa bağlı psikoza olan yaşlı hastaların tedavisinde kullanıldığında ölüm riskinde artışa neden olmaktadır.

INVEGA, demanslı yaşlı hastalarda çalışılmamıştır.

Genel mortalite

17 kontrollü klinik araştırmanın meta analizinde, risperidon, aripiprazol, olanzapin ve ketiapin dahil olmak üzere atipik antipsikotik ilaç kullanan demanslı yaşlı hastalarda mortalite riski plaseboya kıyasla artmıştır.

Serebrovasküler advers olaylar

Plasebo kontrollü, klinik çalışmalarda, risperidon, aripiprazol ve olanzapin gibi bazı atipik antipsikotik ilaçlar ile tedavi edilen demanslı yaşlı hastalarda, serebrovasküler advers olayların (serebrovasküler kazalar ve geçici iskemik ataklar) gelişme riskinde plaseboya göre ölümler dahil artış görülmüştür.

Parkinson Hastalığı ve Lewy Cisimcikli Demans:

Parkinson Hastalığı veya Lewy Cisimcikli Demansı olan hastalarda Nöroleptik Malign Sendrom gelişme riski ve antipsikotik ilaçlara karşı duyarlılıkta artış olmaktadır. Bu nedenle her iki gruba INVEGA da dahil olmak üzere antipsikotik ilaçlar reçetelendirilirken yarar risk değerlendirmesi yapılması gerekmektedir. Bu artmış duyarlılığın belirtisi ekstrapramidal semptomlara ek olarak konfüzyon, obtundasyon, sık düşmeler ile seyreden postural instabilitedir.

Priapizm:

Alfa-adrenerjik blokör aktivitesi olan ilaçların priapizme sebep olabildiği bildirilmiştir. INVEGA için pazarlama sonrası gözlemlerde Priapizm rapor edilmiştir.

Vücut ısısının düzenlenmesi:

Vücudun iç vücut ısısını azaltma yeteneğinin bozulması, antipsikotik ilaçlara bağlanmıştır. INVEGA'yı reçetelendirirken, iç vücut ısısının artmasına neden olabilecek, aşırı egzersiz yapmak, olağandışı ısıya maruz kalmak, antikolinergik etkisi olan ilaçların birlikte kullanılması veya bireyin dehidrate olması gibi durumlara maruz kalabilecek hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir.

Antiemetik etki:

Paliperidon ile yapılan klinik öncesi çalışmalarda antiemetik etki görülmüştür. Bu etki, eğer insanlarda oluşursa, bazı ilaçların doz aşımı belirtilerini veya bağırsak obstrüksiyonu, Reye sendromu ve beyin tümörü gibi durumları maskeleyebilir.

Venöz tromboembolik olay:

Antipsikotik ilaçlarla venöz tromboembolik olaylar (VTE) bildirilmiştir. Antipsikotik ilaç tedavisi gören hastalarda çoğunlukla kazanılmış VTE risk faktörleri bulunduğu için, VTE için tüm olası risk faktörleri, INVEGA ile tedaviden önce ve sonra tanımlanmalı ve koruyucu önlemler alınmalıdır.

INVEGA sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

INVEGA'yı QT aralığını uzatan ilaçlar (ör: kinidin, disopiramiit, amiodaron, sotalol, bazı antihistaminikler, bazı antipsikotikler, meflokin gibi bazı antimaleryaller) ile birlikte reçetelerken dikkatli olunmalıdır.

INVEGA'nın diğer ilaçları etkileme potansiyeli:

Paliperidonun, sitokrom P-450 izoenzimleri ile metabolize olan ilaçlar ile klinik açıdan önemli farmakokinetik etkileşimlere neden olması beklenmemektedir. İnsan karaciğer mikrozomlarındaki *in vitro* çalışmalar, paliperidonun, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ve CYP3A5 dahil sitokrom P450 izoenzimleri ile metabolize edilen ilaçların metabolizmasını önemli ölçüde inhibe etmediğini göstermiştir. Dolayısıyla paliperidonun, bu metabolik yollar ile metabolize edilen ilaçların klerensini klinik açıdan önemli ölçüde inhibe etmesi beklenmemektedir. *In vitro* çalışmalar paliperidonun CYP1A2, 2C19 veya 3A4 indükleyicisi olmadığını göstermiştir.

Paliperidon, yüksek konsantrasyonlarında, zayıf bir P-glikoprotein (P-gp) inhibitörüdür. *In vivo* veriler mevcut değildir ve klinik açıdan anlamı bilinmemektedir.

Paliperidonun santral sinir sistemi üzerindeki primer etkilerinden dolayı (Bkz. Bölüm 4.8 *İstenmeyen Etkiler*), INVEGA diğer santral etkili ilaçlar (ör: anksiyolitikler, çoğu antipsikotikler, hipnotikler, opiatlar) ve alkol ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır. Paliperidon, levodopa ve diğer dopamin agonistlerinin etkilerini antagonize edebilir.

Ortostatik hipotansiyonu (Bkz., Bölüm 4.4 *Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri, Ortostatik hipotansiyon*) indükleme potansiyelinden dolayı, INVEGA bu potansiyele sahip başka terapötik ajanlar ile birlikte uygulandığında ilave etkiler gözlenebilir.

INVEGA ve lityum arasında farmakokinetik etkileşim olası değildir.

Kararlı durumdaki INVEGA'nın (günde bir kez 12 mg) uzatılmış salımlı divalproeks sodyum tabletler (günde bir kez 500 mg ila 2000 mg) ile eşzamanlı uygulanması, valproatın kararlı durum farmakokinetiğini etkilememiştir.

Diğer ilaçların INVEGA'yı etkileme potansiyelleri:

Paliperidon, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A5'in substratı değildir. Bu göstermektedir ki bu izoenzimlerin inhibitörleri veya indükleyicileri ile bir etkileşim söz konusu değildir. *In vitro* çalışmalar, paliperidonun metabolizmasında CYP2D6 ve CYP3A4'ün minimal olarak görev aldığını gösterse de, bu enzimlerin paliperidonun metabolizmasında anlamlı bir rol oynadığına ilişkin *in vitro* ve *in vivo* kanıtlar yoktur. *In vitro* çalışmalar paliperidonun bir P-gp substratı olduğunu göstermiştir.

Paliperidon sınırlı ölçüde CYP2D6 tarafından metabolize edilmektedir (Bkz. Bölüm 5.2). INVEGA'nın, güçlü bir CYP2D6 inhibitörü olan paroksetin ile birlikte uygulandığı, sağlıklı gönüllülerdeki bir etkileşim çalışmasında paliperidonun farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan belirgin etkiler gözlenmemiştir.

Günde tek doz INVEGA'nın günde iki kez uygulanan karbamazepin 200 mg ile birlikte uygulanması, paliperidonun ortalama kararlı durum C_{max} ve EAA değerlerinde yaklaşık %37'lik bir düşüşe neden olmuştur. Bu düşüş belli bir dereceye kadar, karbamazepin tarafından renal P-gp'nin indüksiyonu sonucunda, paliperidonun renal klerensindeki %35'lik artıştan kaynaklanmaktadır. İdrar ile atılan değişmemiş ilaç miktarındaki düşüşün az olması, karbamazepin ile birlikte uygulanma sırasında CYP metabolizması ve paliperidonun biyoyararlanımı üzerindeki etkinin az olduğunu göstermektedir. Karbamazepine başlanırken, INVEGA dozu yeniden değerlendirilmeli ve gerekirse artırılmalıdır. Bunun aksine, karbamazepin bırakılırken INVEGA dozu yeniden değerlendirilmeli ve gerekirse azaltılmalıdır.

Fizyolojik pH'da bir katyon olan paliperidon, yaklaşık yarısı filtrasyon, yarısı aktif sekresyon yolu ile olmak üzere başlıca böbreklerden değişmemiş şekilde atılır. Böbreklerden katyonik ilaçların aktif geçişini inhibe ettiği bilinen bir ilaç olan trimetoprim ile eşzamanlı uygulama paliperidonun farmakokinetiğini etkilememiştir.

12 mg INVEGA'nın tek bir dozunun, uzatılmış salımlı divalproeks sodyum tabletler (günde bir kez iki 500 mg'lık tablet) ile eşzamanlı uygulanması, paliperidonun C_{max} ve EAA'sında yaklaşık %50'lik bir artışla sonuçlanmıştır. Klinik değerlendirmeden sonra INVEGA'nın valproat ile eşzamanlı uygulanması durumunda, INVEGA dozunun azaltılması düşünülmelidir.

INVEGA ve lityum arasında farmakokinetik etkileşim olası değildir.

INVEGA'nın Risperidon ile birlikte kullanımı:

INVEGA'nın risperidon ile birlikte kullanımı çalışılmamıştır. Paliperidon, risperidonun aktif metaboliti olduğundan ve birlikte kullanımları ilave paliperidon maruziyetine neden olacağından, INVEGA ile birlikte oral risperidon kullanılması önerilmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır. Böbrek/Karaciğer yetmezliği, pediyatrik ve geriyatrik popülasyon için özel bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar paliperidonun teratojenik olmadığını göstermiştir, fakat çalışmalarda diğer tip üreme toksisitesi gözlemlenmiştir (bkz. kısım 5.3).

Bu sebeple hastalar gebe kaldıklarında ya da gebe kalmayı planladıklarında doktorlarını bilgilendirmeleri konusunda uyarılmalıdır.

Gebelik dönemi

INVEGA kesin gereklilik olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Paliperidonun insan gebeliği sırasındaki güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Hayvan çalışmalarında herhangi bir teratojenik etki bildirilmemiştir. Yüksek doz paliperidon ile tedavi edilen laboratuvar hayvanlarında fetal ölümlerde hafif bir artış gözlenmiştir. Bu yüksek doz anneler için toksiktir. Yenidoğan, en yüksek insan dozunun 20 ila 34 katı maruziyetlerden etkilenmemiştir.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde antipsikotik ilaçlara (paliperidon da dahil) maruz kalan yeni doğanlar, doğumu takiben şiddeti değişebilen, anormal kas hareketleri (ekstrapiramidal işaretler/ekstrapiramidal semptomlar) ve/veya ilaç kesilme semptomları açısından risk altındadırlar. Bu semptomlar, ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, respiratuar distress veya beslenme bozukluklarını içermektedir.

INVEGA yararları risklerinden daha yüksek olmadığı sürece gebelik döneminde kullanılmamalıdır. INVEGA'nın insanlarda doğum sırasındaki etkisi bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

Paliperidon ile yapılan hayvan çalışmalarında ve risperidon ile yapılan insan çalışmalarında paliperidon anne sütü ile atılmıştır (süte geçmiştir). Dolayısıyla, INVEGA kullanan kadınlar emzirmemelidir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Paliperidon tedavisi prolaktin ve Merkezi Sinir Sistemi (CNS) aracılı etkilere neden olsa da, erkek ve dişi sıçanların fertilitesi etkilenmemiştir. Maternal olarak toksik bir dozda dişi sıçanlarda biraz daha az sayıda canlı embriyo gözlenmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Potansiyel sinir sistemi ve görsel etkileri nedeniyle paliperidonun araç ve makine kullanımı üzerinde hafif veya orta derecede etkileri olabilir (*Bkz., Bölüm 4.8 İstenmeyen Etkiler*). Bu yüzden hastalar, INVEGA'ya karşı bireysel duyarlılıkları anlaşılincaya kadar, araç ve makine kullanmamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları (AİR) baş ağrısı, akatizi, somnolans, baş dönmesi, sedasyon, tremor, bulantı, huzursuzluk, kabızlık, dispepsi, taşikardi, ekstrapiramidal bozukluklar, hipertoni, ağız kuruluğu, kusma, kilo artışı, sinüs taşikardi, distoni, nazofarenjit ve yorgunluktur.

Dozla ilişkili AİR'ler kilo artışı, diskinezi, ekstrapiramidal bozukluklar, hipertoni parkinsonizm, taşikardi, tükürük salgısında artış, kusma, distoni, baş ağrısı, memelerde akıntı, jinekomasti, bradikardi, kabızlık, dispepsi, mide rahatsızlığı, asteni, nazofarenjit, rinit, üst

solunum yolu enfeksiyonu, sırt ağrısı, kas seyirmesi, kas ağrısı, akatizi, bradikinezi, disartri, distoni, somnolans, huzursuzluk, uyku bozukluğu, meme engorjmanı, meme ağrısı, galaktore, öksürük, faringolaringeal ağrı ve ortostatik hipotansiyondur.

Aşağıda verilen tüm ADR'ler klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası verilerde INVEGA ile tedavi edilen hastalardan bildirilen reaksiyonlardır. Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit

Yaygın olmayan: Üriner sistem enfeksiyonu, rinit

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Seyrek: Anafilaktik reaksiyon, aşırı duyarlılık

Endokrin hastalıkları:

Seyrek: Hiperprolaktinemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: Kilo artışı, iştah artışı

Yaygın olmayan: Hiperglisemi, iştahta azalma

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın: Anksiyete, uyumada güçlük

Yaygın olmayan: Huzursuzluk, kabuslar, uyku bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Distoni, parkinsonizm, disartri, akatizi, diskinezi, ekstrapiramidal bozukluklar, tremor, baş dönmesi, tükürük salgısında artış, sedasyon, somnolans

Yaygın olmayan: Senkop, postural baş dönmesi, letarji, Parkinson tipi kas sertliği, bradikinezi

Seyrek: Geçici iskemik atak, Grand mal konvülsiyonlar, konvülsiyonlar, tardif diskinezi, hipertoni, Parkinson tipi yürüyüş

Bilinmiyor: Serebrovasküler olay, nöroleptik malign sendrom

Göz hastalıkları:

Yaygın: Bulanık görme

Yaygın olmayan: Okülojirik kriz

Bilinmiyor: Göz hareketlerinde problem

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın: Sinüs taşikardi

Yaygın olmayan: Demet dal bloğu, birinci dereceden atrioventriküler blok, bradikardi, taşikardi, palpasyonlar, anormal EKG, sinüs aritmisi

Seyrek: Sol demet dal bloğu, sağ demet dal bloğu, EKG’de QT uzaması

Vasküler hastalıklar:

Yaygın: Ortostatik hipotansiyon

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Seyrek: İskemi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın: Öksürük, nazal konjesyon

Yaygın olmayan: Faringolaringeal ağrı, epistaksis

Bilinmiyor: Aspirasyon pnömonisi

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Kusma, abdominal rahatsızlık/üst abdominal ağrı, mide rahatsızlığı, bulantı, dispepsi, ağız kuruluğu, kabızlık

Yaygın olmayan: Tükürük salgısında artış, şişkinlik

Seyrek: İnce bağırsak obstrüksiyonu, dil şişmesi, gözlerin ve dilin bir anda şişmesi ile solunum güçlüğü

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Döküntü, prurit

Seyrek: Anjiyoödem, papüler döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın: Sırt ağrısı, ekstremitelerde ağrı

Yaygın olmayan: Kas sertliği, kas spazmları, kas seyirmesi, kas-iskelet ağrısı, artralji, miyalji, çene kilitlemesi

Seyrek: Boyun tutulması, boyun kaslarında sertlik

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Yaygın olmayan: İdrar retansiyonu

Seyrek: Üriner inkontinans

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Yaygın olmayan: Erektile disfonksiyon, galaktore, amenore

Seyrek: Jinekomasti, memelerde akıntı, düzensiz menstrüasyon, meme engorjmanı (emzirme devresinde memelerin şişmesi), meme ağrısı, meme hassasiyeti, retrograd ejakülasyon, memelerde şişlik

Bilinmiyor: Priapizm

Genel bozukluklar:

Yaygın: Asteni, yorgunluk

Yaygın olmayan: Periferik ödem

Seyrek: Ödem

Araştırmalar:

Seyrek: Hepatik enzimlerde (ALT, AST) yükselme

Şizoafektif bozukluk çalışmalarında, antidepresanlar ve/veya duygudurum düzenleyiciler ile kombine olarak INVEGA alan hastaların büyük bölümü INVEGA monoterapisi alan hastalara oranla daha fazla AİR yaşamışlardır.

Yaşlılar

Şizofreni olan yaşlı hastalarda yürütülen bir çalışmada, güvenlik profili yaşlı olmayan hastalar ile benzerdir. INVEGA, demansı olan yaşlı hastalarda çalışılmamıştır. Diğer bazı atipik antipsikotikler ile birlikte yürütülen klinik çalışmalarda, ölüm ve serebrovasküler olay riskinde artış rapor edilmiştir (*Bkz. Bölüm 4.4*).

Bu sınıfa özgü olaylar:

Ekstrapramidal semptomlar (EPS): Şizofreni çalışmalarında, plasebo ve INVEGA'nın 3 ve 6 mg dozları arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir. INVEGA'nın daha yüksek dozlarında (9 ve 12 mg) doz ile ilişki gözlenmiştir. EPS şizoafektif bozukluk çalışmalarında, dozla tam kesin bir ilişki olmaksızın bütün doz gruplarında plaseboya oranla daha yüksek görülmüştür. EPS sıralanan terimlerin birleştirmiş analizini içerir: diskinezi, distoni, hiperkinezi, parkinsonizm ve tremor.

Kilo alımı: Şizofreni çalışmalarında %7 ve üzerinde kilo alım kriterini karşılayan hastaların yüzdesi karşılaştırılmış ve kilo alım sıklığında plasebo ile karşılaştırıldığında (%5) INVEGA 3 ve 6 mg için benzer bir sıklık (sırasıyla %7 ve %6), INVEGA 9 ve 12 mg için ise daha yüksek bir sıklık (sırasıyla %9 ve %9) görülmüştür.

Adolesan hastalar INVEGA ile tedavi edilirken, kilo alımı, normal gelişimle beklenene karşı değerlendirilmelidir. Bu popülasyonda beklenen normal gelişimle birlikte açık etiketli çalışmada INVEGA'ya medyan maruz kalma süresi göz önünde bulundurulduğunda (182 gün), normatif verilere göre standartlaştırılmış puanların değerlendirmesi, kilo değişimlerinde klinik açıdan daha ilgili bir ölçüm verir. Kiloya yönelik standartlaştırılmış puanda açık etiketli başlangıç düzeyinden son noktaya ortalama değişiklik 0,1 olmuştur (medyan normatif verinin %4 üzeri). Normatif verilerin karşılaştırılmasına dayalı olarak, bu değişiklikler klinik açıdan anlamlı kabul edilmemiştir.

Şizoafektif bozukluğu olan yetişkin hastalarda INVEGA ile tedavi edilen hastalarda (%5) %7 ve üzerinde kilo alımı, plasebo ile tedavi edilen hastalar (%1) ile karşılaştırıldığında daha yüksek orandadır. Yüksek ve düşük doz grubunun incelendiği çalışmada, %7 ve üzerinde kilo alımı düşük doz grubunda (3-6 mg) %3, yüksek doz grubunda (9-12 mg) %7 ve plasebo grubunda %1'dir.

Laboratuvar testleri: Serum Prolaktin. Şizofreni çalışmalarından elde edilen toplam verilerde (Bkz. Bölüm 5.1), INVEGA alan her iki cinsiyetten hastalarda serum prolaktin seviyelerinde artış gözlenmiştir. Serum prolaktin konsantrasyonlarında maksimum ortalama artış genellikle tedavinin 15. gününde gözlenmiş, fakat çalışma sonunda başlangıç düzeyinin üstünde kalmıştır.

Sınıf etkileri

Antipsikotik kullanımı ile uzamış QT, ventriküler aritmiler (ventriküler fibrilasyon, ventriküler taşikardi), aniden açıklanamayan ölüm, kalp durması ve Torsade de pointes görülebilir. Pulmoner embolizm ve derin ven trombozu vakaları da dahil olmak üzere, antipsikotik ilaçlarla venöz tromboembolik olay bildirilmiştir-Sıklık bilinmemektedir.

Risperidon ile bildirilen güvenilirlik bilgisi

Paliperidon, risperidonun aktif metabolitidir. INVEGA'nın salım profili ve farmakokinetik karakteristiği, oral hızlı-salım sağlayan risperidon formülasyonları ile görülenden oldukça farklıdır (Bkz. Bölüm 5.2). Risperidon ile klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyimde bildirilen güvenilirlik bilgileri risperidonun ürün bilgilerinden elde edilebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriatrik popülasyon:

INVEGA'nın güvenliliği çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmalar ile, 6 hafta süresince INVEGA'nın günde bir kez 3-12 mg aralığında sabit (n=5) veya değişken (n=76) dozlarını alan 81 yaşlı şizofreni hastasında (65 yaş ve üzerinde) değerlendirilmiştir. Bu veriler yaşlı ve yaşlı olmayan hastalar arasında direkt sistematik bir karşılaştırmaya olanak vermemekle

birlikte, güvenlilik profili iki popülasyon için benzerdir. Ancak, bu sınırlı verilere dayanarak ve genel klinik uygulama ile tutarlı olarak yaşlı bireylerin advers ilaç reaksiyonlarına olan yüksek hassasiyeti göz ardı edilmemelidir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Genellikle, beklenen bulgu ve belirtiler ilacın bilinen farmakolojik etkilerinin artması şeklindedir. Bunlar, sersemlik ile sedasyon, taşikardi ile hipotansiyon, QT-uzaması ve ekstrapiramidal semptomlardır. Doz aşımı görülen bir hastada Torsade de pointes ve ventriküler fibrilasyon bildirilmiştir. Akut doz aşımı durumlarında birden fazla ilaç ihtimali düşünülmelidir.

Tedavi

Tedavi gereksinimlerini ve iyileşmeyi değerlendirirken ürünün uzun salımlı yapısı göz önüne alınmalıdır. Paliperidonun spesifik bir antidotu yoktur. Genel destekleyici önlemler uygulanmalıdır. Hava yolu açık tutulmalı ve idamesi sağlanmalı, yeterli oksijenasyon ve ventilasyon sağlanmalıdır. Kardiyovasküler izlemeye hemen başlanmalı ve olası aritmiler için sürekli elektrokardiyografik izleme yapılmalıdır. Hipotansiyon ve dolaşım kolapsı, intravenöz sıvı ve/veya semptomimetik ajanlar gibi uygun önlemlerle tedavi edilmelidir. Gastrik lavaj (hasta bilinçli değilse intübasyondan sonra) ve aktif kömürün bir laksatifle kullanılması düşünülmelidir. Şiddetli ekstrapiramidal semptomlar durumunda antikolinergik ajanlar uygulanmalıdır. Hasta kendine gelinceye kadar sıkı denetim ve gözlem devam etmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antipsikotikler

ATC Kodu: N05A X13

INVEGA, (+)- ve (-)- paliperidonun rasemik bir karışımını içerir.

Etki mekanizması:

Paliperidon, predominant serotonerjik 5-HT_{2A} antagonist aktiviteye sahip, merkezi olarak aktif bir dopamin D₂ antagonistidir. Paliperidon, α_1 ve α_2 adrenerjik reseptörler ve H₁ histaminerjik reseptörlerde bir antagonist olarak da aktiftir. Paliperidon, kolinerjik muskarinik ya da β_1 -adrenerjik ve β_2 -adrenerjik reseptörler için afiniteye sahip değildir. (+)- ve (-)- paliperidon enantiyomerlerinin farmakolojik aktivitesi kalitatif ve kantitatif olarak benzerdir.

Şizofrenide etkililiğe sahip diğer ilaçlarda olduğu gibi paliperidonun da etki mekanizması bilinmemektedir. Bununla birlikte, ilacın şizofrenideki terapötik aktivitesinin dopamin Tip

2 (D₂) ve serotonin Tip 2 (5HT_{2A}) reseptör antagonizminin bir kombinasyonu aracılığıyla gerçekleştiği öne sürülmüştür. D₂ ve 5HT_{2A} dışındaki reseptörlerdeki antagonizm, paliperidonun diğer etkilerinden bazılarını açıklayabilir.

Klinik Etkililik

Şizofreni

INVEGA'nın şizofreni tedavisindeki etkililiği, şizofreniye yönelik DSM-IV kriterlerini karşılayan gönüllülerde üç çok merkezli, plasebo kontrollü, çift körlü, 6 haftalık çalışmada belirlenmiştir. Üç çalışma arasında değişen INVEGA dozları, günde bir defa 3 ila 15 mg aralığında uygulanmıştır. Birincil etkinlik sonlanım noktası, aşağıdaki tabloda gösterildiği üzere toplam Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) skorlarında azalma olarak tanımlanmıştır. INVEGA'nın test edilen tüm dozları plaseboya kıyasla 4. gün itibarıyla PANSS skorunda anlamlı düşüş sağlamıştır (p>0,05). Önceden tanımlanmış ikincil sonlanım noktaları Kişisel ve Sosyal Performans (PSP) ve Klinik Global İzlenim - Şiddet (CGI-S) ölçekleri ile hastaların takibini içermiştir. Her üç çalışmada INVEGA, PSP ve CGI-S'de plaseboya göre üstün olmuştur. Etkililik ayrıca ikincil sonlanım noktası olarak tedavi cevabının (PANSS Toplam Skorunda > %30 azalma olarak tanımlanmıştır) hesaplanmasıyla değerlendirilmiştir.

Şizofreni Çalışmaları: Şizofreni için Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) Toplam Skoru – Başlangıç Düzeyinden Son Noktaya Değişiklik - R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 ve R076477-SCH-305 Çalışmaları için LOCF: Tedavi Amaçlı Analiz Grubu

	Plasebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
R076477-SCH-303	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Ortalama başlangıç düzeyi (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Ortalama değişiklik (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
P değeri (ve Plasebo)			<0,001	<0,001	<0,001
LS Ortalamalarının Farkı (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
R076477-SCH-304	(N=105)		(N=111)		(N=111)
Ortalama başlangıç düzeyi (SD)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Ortalama değişiklik (SD)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
P değeri (ve Plasebo)			0,006		<0,001
LS Ortalamalarının Farkı (SE)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
R076477-SCH-305	(N=120)	(N=123)		(N=123)	
Ortalama başlangıç düzeyi (SD)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Ortalama değişiklik (SD)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
P değeri (ve Plasebo)		<0,001		<0,001	
LS Ortalamalarının Farkı (SE)		(2,35)		-12,9 (2,34)	

Not: Negatif değişiklikler iyileşmeye işaret eder. Her 3 çalışma için aktif bir kontrol (10 mg dozunda olanzapin) dahil edilmiştir. LOCF = nakledilen son gözlem. PANSS'nin 1-7 versiyonu kullanılmıştır. R076477-SCH-305 Çalışmasına 15 mg'lık doz da eklenmiştir, ancak bu doz, önerilen maksimum 12 mg günlük dozun üzerinde olduğundan sonuçlar sunulmamaktadır.

Şizofreni Çalışmaları: LOCF Son Noktasında Cevap Veren Durumunda Olan Gönüllü Oranı R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 ve R076477-SCH-305 Çalışmaları: Tedavi Amaçlı Analiz Grubu					
	Plasebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
R076477-SCH-303					
N	126		123	122	129
Cevap veren, n (%)	38 (30,2)		69 (56,1)	62 (50,8)	79 (61,2)
Cevap vermeyen, n (%)	88 (69,8)		54 (43,9)	60 (49,2)	50 (38,8)
P değeri (ve Plasebo)			<0,001	0,001	<0,001

R076477-SCH-304					
N	105		110		111
Cevap veren, n (%)	36 (34.3)		55 (50.0)		57 (51.4)
Cevap vermeyen, n (%)	69 (65.7)		55 (50.0)		54 (48.6)
P değeri (ve Plasebo)			0.025		0.012
R076477-SCH-305					
N	120	123		123	
Cevap veren, n (%)	22 (18.3)	49 (39.8)		56 (45.5)	
Cevap vermeyen, n (%)	98 (81.7)	74 (60.2)		67 (54.5)	
P değeri (ve Plasebo)		0.001		<0.001	

LOCF = nakledilen son gözlem

Etkinin sürdürülmesini değerlendirmek üzere tasarlanan uzun süreli bir çalışmada, INVEGA, semptom kontrolünün sürdürülmesi ve şizofreni relapsının geciktirilmesinde plaseboya göre anlamlı ölçüde daha etkili olmuştur. Hastalar akut epizod için INVEGA (günde bir defa 3 ila 15 mg arasında değişen dozlar) ile 6 hafta boyunca tedavi edilip ekstra 8 hafta boyunca stabilize edildikten sonra, şizofreni semptomlarında relaps yaşayana kadar INVEGA'ya veya plaseboya devam edecek şekilde çift körlü bir şekilde randomize edilmiştir. Çalışma etkililikle ilgili nedenlerden dolayı erken sonlandırılmış, INVEGA ile tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde daha uzun bir relaps süresi göstermiştir (p=0,0053).

Şizoafektif bozukluk

INVEGA'nın şizoafektif bozukluğun psikotik veya manik semptomlarının akut tedavisindeki etkililiği, yaşlı olmayan yetişkin hastalarda iki plasebo kontrollü, 6 haftalık çalışmada belirlenmiştir. Çalışmaya katılan gönüllüler 1) Şizoafektif bozukluğa yönelik DSM-IV kriterlerini karşılamıştır, 2) Toplam Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) skoru en az 60'tır ve 3) Young Mani Derecelendirme Ölçeğinde (YMRS) ve/veya Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği 21'de (HAM-D 21) en az 16 olan skorla doğrulandığı üzere belirgin duygudurum semptomlarına sahiptir. Popülasyon, şizoafektif bipolar ve depresif tür bozukluğu olan 414 gönüllüyü içermiştir. Dozlama öğünler dikkate alınmaksızın sabah yapılmıştır. Etkililik, PANSS kullanılarak değerlendirilmiştir.

12 mg/gün tedavi dozuyla başlanıp 9 mg/gün'e düşürülen INVEGA grubunda, 6. haftada PANSS skorundaki düşüş plaseboya kıyasla anlamlı olmuştur. 6 mg/gün tedavi dozu ile başlanıp 3 mg/gün'e düşürülen INVEGA grubunda ise, 6. haftada PANSS skorundaki düşüş plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde farklı olmamıştır.

Her iki çalışmadan elde edilen sonuçlar birleştirildiğinde (havuzlanmış çalışma verileri), INVEGA monoterapi olarak veya duygudurum düzenleyiciler ve/veya antidepresanlarla kombinasyon halinde uygulandığında, plaseboya göre son noktada şizoafektif bozukluğun psikotik ve manik semptomlarını iyileştirmiştir.

Genel olarak PANSS ve YMRS'de monoterapide gözlenen etkinin büyüklüğü, eşzamanlı antidepresanlar ve/veya duygudurum dengeleyicilerle gözlenenden daha fazla olmuştur. Ayrıca, ITT popülasyonunda yapılan SCA-3001 çalışmasında PANSS ile ölçülen psikotik semptomlar üzerindeki etki açık bir şekilde daha az belirgindir ve eşzamanlı olarak duygudurum dengeleyici ve/veya antidepresan alan hastalar için istatistiksel anlama erişmemiştir. INVEGA'nın depresif semptomlar üzerindeki etkisi gösterilmemiştir.

Popülasyon alt gruplarında yapılan inceleme cinsiyet, yaş veya coğrafi bölge bazında herhangi bir farklı cevap verme kanıtı ortaya koymamıştır. Irka göre farklı etkileri araştırmak için yeterli veri bulunmamaktadır. Etkililik ayrıca ikincil bir sonlanım noktası olarak tedavi cevabının (PANSS Toplam Skorunda > %30 ve CGI-C Skorunda < 2 oranında azalma olarak tanımlanmıştır) hesaplanmasıyla değerlendirilmiştir.

Şizoafektif Bozukluk Çalışmaları: Birincil Etkililik Parametresi, R076477-SCA-3001 ve R076477-SCA-3002 Çalışmalarında Başlangıca göre PANSS Toplam Skor Değişikliği: Tedavi Amaçlı Analiz Grubu

	Plasebo	INVEGA Düşük Doz (3-6 mg)	INVEGA Yüksek Doz (9-12 mg)	INVEGA Esnek Doz (3-12 mg)
R076477-SCA-3001	(N=107)	(N=105)	(N=98)	
Ortalama başlangıç (SD)	91.6 (12.5)	95.9 (13.0)	92.7 (12.6)	
Ortalama değişiklik (SD)	-21.7 (21.4)	-27.4 (22.1)	-30.6 (19.1)	
P değeri (ve Plasebo)		0.187	0.003	
LS Ortalamalarının Farkı (SE)		-3.6 (2.7)	-8.3 (2.8)	
R076477-SCH-3002	(N=93)			(N=211)
Ortalama başlangıç (SD)	91.7 (12.1)			92.3 (13.5)
Ortalama değişiklik (SD)	-10.8 (18.7)			-20.0 (20.23)
P değeri (ve Plasebo)				<0.001
LS Ortalamalarının Farkı (SE)				-13.5 (2.63)

Not: Negatif değişiklikler iyileşmeye işaret eder.

Şizoafektif Bozukluk Çalışmaları: İkincil Etkililik Parametresi, LOCF Son Noktasında Cevap Veren Durumunda Olan Gönüllü Oran: R076477-SCA-3001 ve R076477-SCA-3002 Çalışmaları: Tedavi Amaçlı Analiz Grubu				
	Plasebo	INVEGA Düşük Doz (3-6 mg)	INVEGA Yüksek Doz (9-12 mg)	INVEGA Esnek Doz (3-12 mg)
R076477-SCA-3001				
N	107	104	98	
Cevap veren, n (%)	43 (40.2)	59 (56.7)	61 (62.2)	
Cevap vermeyen, n (%)	64 (59.8)	45 (43.3)	37 (37.8)	
P değeri (ve Plasebo)		0.008	0.001	
R076477-SCA-3002				
N	93			210
Cevap veren, n (%)	26 (28.0)			85 (40.5)
Cevap vermeyen, n (%)	67 (72.0)			125 (59.5)
P değeri (ve Plasebo)				0.046
Cevap, başlangıca göre PANSS Toplam Skorunda \geq %30 ve CGI-C Skorunda \leq 2 azalma olarak tanımlanmıştır. LOCF = neklidilen son gözlem.				

5.2. Farmakokinetik özellikler

Başka bir yerde özel olarak belirtilmediği sürece, bu bölümde sunulan farmakokinetik bilgiler yetişkin klinik çalışmalarından elde edilen verilere dayanmaktadır.

Genel özellikler

Emilim:

INVEGA'nın tek dozunu takiben, paliperidon plazma konsantrasyonları sabit bir şekilde artarak pik plazma konsantrasyonuna (Cmaks) doz uygulamasından yaklaşık 24 saat sonra ulaşmıştır. INVEGA'nın günde bir doz uygulamasında, paliperidonun kararlı durum konsantrasyonlarına çoğu gönüllüde doz uygulamasından sonraki 4-5 gün içinde erişilmiştir.

INVEGA'nın salım özellikleri nedeniyle, hızlı salımlı risperidonda gözlenen kıyasla tepe-vadi dalgalanmaları minimum düzeyde olmaktadır (dalgalanma indeksleri sırasıyla %38 ve %125'tir).

INVEGA uygulamasını takiben paliperidonun mutlak oral biyoyararlanımı %28'dir.

12 mg'lık tek bir paliperidone uzatılmış salımlı tabletin yüksek yağ/yüksek kalori içeren standart öğünle birlikte uygulanmasını takiben, C_{maks} ve EAA değerleri açlık koşullarında uygulamaya kıyasla sırasıyla %60 ve %54 oranında artmıştır.

Dağılım:

Paliperidon hızla dağılır. Görünür dağılım hacmi 487 L'dir. Paliperidonun plazma protein bağlama kapasitesi %74'tür. Büyük oranda α_1 -asit glikoprotein ve albümine bağlanır. *In vitro* olarak, yüksek terapötik konsantrasyonlarda diazepam (3 mikrogram/mL), sülfametazin (100 mikrogram/mL), varfarin (10 mikrogram/mL) ve karbamazepin (10 mikrogram/mL), 50 ng/mL'de paliperidonun serbest fraksiyonunda hafif bir artışa neden olmuştur. Bu değişikliklerin klinik olarak anlamlı düzeyde olması beklenmemektedir.

Biyotransformasyon:

In vivo olarak dört metabolik yolak tanımlanmıştır; bunların hiçbiri dozun %6.5'inden fazlasını oluşturmamaktadır: Dealkilasyon, hidrosilasyon, dehidrojenasyon ve benzisoksazol bölünmesi. *In vitro* çalışmalar paliperidon metabolizmasında CYP2D6 ve CYP3A4'ün rol oynadığını düşündürmüş olsa da, bu izozimlerin paliperidon metabolizmasında anlamlı bir rol oynadığına dair herhangi bir *in vivo* kanıt bulunmamaktadır. Genel popülasyonda CYP2D6 substratlarını metabolize etme kapasitesi açısından önemli düzeyde çeşitlilik olsa da, popülasyon farmakokinetiği analizlerinde, CYP2D6 substratlarının yavaş ve hızlı metabolizörleri arasında INVEGA uygulamasından sonra paliperidonun görünür klerensi açısından belirgin bir farklılık gözlenmemiştir. Heterolog sistemlerin mikrozomal preparatlarının kullanıldığı *in vitro* çalışmalar, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A5'in paliperidon metabolizmasına katılmadığını göstermektedir.

Eliminasyon:

1 mg hızlı salımlı ^{14}C -paliperidonun tek oral doz olarak uygulanmasından bir hafta sonra, dozun %59'u değişikliğe uğramadan idrarla atılmıştır. Bu da paliperidonun karaciğerde yoğun bir şekilde metabolize olmadığını göstermektedir. Uygulanan radyoaktivitenin yaklaşık %80'i idrarda, %11'i ise dışkıda saptanmıştır.

Paliperidonun terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 23 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

INVEGA'nın uygulanmasını takiben paliperidonun farmakokinetiği önerilen klinik doz aralığı (3 – 12 mg) içerisinde doz orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Irk:

Irka bağlı doz ayarlaması önerilmez. Popülasyon farmakokinetiği analizleri, INVEGA uygulamasını takiben paliperidonun farmakokinetiğinde ırka bağlı farklılık göstermemiştir. Japon ve beyaz ırka mensup deneklerde yürütülen bir farmakokinetik çalışmada, paliperidonun farmakokinetiğinde farklılık gözlenmemiştir.

Cinsiyet:

INVEGA uygulamasını takiben paliperidon görünür klerensi kadınlarda erkeklerden yaklaşık %19 azdır. INVEGA uygulamasını takiben paliperidon farmakokinetiğinde - yağ dışı vücut kütlesi ve kreatinin klerensine göre düzeltme yapıldıktan sonra - cinsiyete bağlı ve klinik açıdan anlamlı farklılıklara dair herhangi bir kanıt bulunmadığından, bu fark büyük oranda erkeklerle kadınlar arasında yağ dışı vücut kütlesi ve kreatinin klerensi açısından gözlenen farklarla açıklanmaktadır.

Sigara kullanım durumu:

İnsan karaciğer enzimlerinin kullanıldığı *in vitro* çalışmalara göre paliperidon bir CYP1A2 substratı değildir; dolayısıyla sigara kullanımının paliperidon farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmamalıdır. Bu *in vitro* sonuçlarla uyumlu şekilde, popülasyon farmakokinetiği değerlendirmesinde de sigara kullananlar ile kullanmayanlar arasında herhangi bir fark bulunmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Paliperidon büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilmemektedir. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh Sınıf B) hastalarda yapılan bir çalışmada serbest paliperidonun plazma konsantrasyonu sağlıklı deneklerle benzerdir. Paliperidon, ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

Orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz azaltılmalıdır (*Bkz., Bölüm 4.2*). Değişik derecelerde böbrek fonksiyonlu vakalarda paliperidonun eliminasyonu çalışılmıştır. Kreatinin klerens (CrCl) düzeyleri azaldıkça paliperidonun eliminasyonu da azalmıştır. Paliperidonun toplam klerensi bozulmuş böbrek fonksiyonu olan hastalarda hafif böbrek yetmezliğinde % 32 (CrCl:50 - <80 ml/dakika), orta böbrek yetmezliğinde %64 (CrCl:30 - <50ml/dakika) ve ağır böbrek yetmezliğinde %71 (CrCl: <30ml/dakika) azalmıştır. Paliperidonun ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü normal böbrek fonksiyonlu (CrCl \geq 80 ml/dakika) deneklerde 23 saat ile kıyaslandığında, hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sırasıyla 24, 40 ve 51 saattir.

Adolesanlarda:

Adolesan hastalardaki paliperidon sistemik maruziyeti yetişkin hastalardaki ile karşılaştırılabilir seviyededir. 51 kg'ın altındaki adolesanlarda, 51 kg'dan daha ağır olan

adolesanlara oranla %23 daha fazla maruziyet gözlenmiştir; fakat bu durum klinik açıdan göz ardı edilebilir. Sadece yaş ise tek başına paliperidon maruziyetini etkilememiştir.

Yaşlılarda:

Yaşa bağlı dozaj ayarlaması önerilmez. Yaşlı hastalardaki (≥ 65 yaş, n=26) farmakokinetik bir çalışmadan elde edilen veriler, yetişkin hastalarla (18-45 yaş, n=28) kıyaslandığında INVEGA uygulamasını takiben paliperidonun görünür kararlı-durum klerensinin % 20 daha az olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte CrCl'de yaşla ilgili azalmanın düzeltilmesinden sonra şizofreni hastalarını içeren popülasyon farmakokinetik analizlerinde yaşın fark edilebilir etkisi bulunmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Toksikoloji

Dopamin D2 reseptörlerini antagonize eden diğer ilaçlarda olduğu gibi, paliperidon da tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarında serum prolaktin düzeylerini yükseltmiştir.

Adolesanlar için mg/m² bazında önerilen günde 12 mg'lık maksimum insan dozunun 0,12, 0,5 ve 1,8 katı olan günde 0,16, 0,63 ve 2,5 mg/kg'lık oral paliperidon dozlarıyla yapılan 7 haftalık juvenil toksisitesi çalışmasında gelişim, cinsel olgunlaşma ve üreme performansı üzerinde hiçbir etki gözlenmemiştir. Günde 2,5 mg/kg'a kadar dozlar, 2,5 mg/kg/gün ile tedavi edilen dişi sıçanlarda öğrenme ve hafıza üzerine etkiler dışında erkek ve dişilerde nörodavranışsal gelişimi olumsuz etkilememiştir. Bu etki tedavi bırakıldıktan sonra gözlemlenmemiştir.

Günde 0,31, 1,25 ve 5 mg/kg dozlarında oral risperidonla (geniş ölçüde paliperidona dönüştürülmüştür) tedavi edilen juvenil köpeklerle yapılan 40 haftalık bir çalışmada cinsel olgunlaşma günde 0,31 ve 1,25 mg/kg dozlarında olumsuz olarak etkilenmemiştir. Uzun kemik gelişimi günde 0,31 mg/kg dozunda etkilenmemiştir; etkiler günde 1,25 ve 5 mg/kg dozlarında gözlenmiştir.

Karsinojenite

Risperidonun bir aktif metaboliti olan paliperidonun karsinojenik potansiyeli, fare ve sıçanlarda risperidon ile yürütülen çalışmalara dayanılarak değerlendirilmiştir. Risperidon, 10 mg/kg/gün'e kadar dozlarda farelere 18 ay, sıçanlara ise 25 ay uygulanmıştır. Hipofiz bezi adenomları, endokrin pankreas adenomları ve meme bezi adenokarsinomlarında istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlenmiştir. Diğer antipsikotik ilaçların kronik uygulamasından sonra kemirgenlerde meme, hipofiz ve endokrin pankreas tümörlerinde artış gözlenmiştir ve bunun uzun süreli dopamin D2 antagonizmi aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Kemirgenlerdeki bu tümör bulgularının insanlardaki risk açısından anlamı bilinmemektedir.

Mutajenite

Ames ters mutasyon testinde, fare lenfoma tayininde ya da sıçan mikronükleus testinde paliperidon için herhangi bir mutajenik potansiyel kanıtı bulunmamıştır.

Fertilitede Bozulma

Paliperidon tedavisi prolaktin ve Merkezi Sinir Sistemi (CNS) aracılı etkilere neden olsa da, erkek ve dişi sıçanların fertilitesi etkilenmemiştir. Maternal olarak toksik bir dozda dişi sıçanlarda biraz daha az sayıda canlı embriyo gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Polietilen oksit 200K

Sodyum klorür

Povidon (K29-32)

Stearik asit

Bütil hidroksitoluen E321

Ferrik oksit (sarı) E172

Polietilen oksit 7000K

Ferrik oksit (kırmızı) E172

Hidroksietil selüloz

Polietilen glikol 3350

Selüloz asetat

Hipromeloz

Titanyum dioksit E171

Polietilen glikol 400

Karnauba mumu

Demir oksit (siyah) E172

Propilen glikol

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 tabletlik blister ambalaj.

Blister: Polikloro-trifloroetilen (PCTFE) ile kaplanmış polivinil klorid (PVC) / alüminyum itme tabakası

6.6. Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti., Kavacık Mahallesi Ertürk Sokak Keçeli Plaza No:13 Kavacık, Beykoz-İSTANBUL

Tel: 0 216 538 20 00

Faks: 0 216 538 23 69

8. RUHSAT NUMARASI

123/97

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.12.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: