

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

INVEGA 3 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 3 mg παλιπεριδόνης.

Έκδοχο: Κάθε δισκίο περιέχει 13,2 mg λακτόζη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

Τριών στρώσεων κυλινδρικού σχήματος επιμήκη λευκά δισκία (σε σχήμα καψακίων) με ανάγλυφη επιγραφή "PAL 3"

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το INVEGA ενδείκνυται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες

Το INVEGA προορίζεται για από του στόματος χορήγηση. Η συνιστώμενη δόση του INVEGA είναι 6 mg μία φορά την ημέρα, χορηγούμενο κατά τις πρωινές ώρες. Η χορήγηση του INVEGA πρέπει να τυποποιηθεί σε σχέση με τη λήψη της τροφής (βλέπε παράγραφο 5.2). Ο ασθενής πρέπει να συμβουλευτεί να λαμβάνει πάντα το INVEGA σε κατάσταση νηστείας ή να το λαμβάνει πάντα μαζί με το πρόγευμα και να μην εναλλάσσει τη λήψη του μεταξύ της κατάστασης νηστείας ή της λήψης τροφής. Δεν απαιτείται αρχική δοσολογία τιτλοποίησης. Μερικοί ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από χαμηλότερες ή υψηλότερες δόσεις εντός του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους των 3 έως 12 mg μία φορά την ημέρα. Η προσαρμογή της δοσολογίας, εφόσον ενδείκνυται, πρέπει να πραγματοποιείται μόνο μετά από κλινική επανεκτίμηση.

Τα δισκία του INVEGA πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με τη βοήθεια υγρών και να μη μασώνται, διασπώνται ή εκθλίβονται. Η δραστική ουσία περιέχεται εντός ενός μη απορροφήσιμου περιβλήματος, το οποίο έχει σχεδιαστεί ώστε να απελευθερώνει τη δραστική ουσία με ελεγχόμενο ρυθμό. Το περίβλημα του δισκίου, μαζί με αδιάλυτα συστατικά του πυρήνα, αποβάλλεται από τον οργανισμό. Οι ασθενείς δεν πρέπει να ανησυχήσουν εάν περιστασιακά διαπιστώσουν στα κόπρανά τους κάτι που μοιάζει με δισκίο.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Καθώς το INVEGA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται προσοχή σε τέτοιους ασθενείς.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Για ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 50 έως < 80 ml/min), η αρχική συνιστώμενη δόση είναι 3 mg μία φορά την ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική

ανταπόκριση και ανοχή.

Για ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 έως < 50 ml/min), η συνιστώμενη δόση του INVEGA είναι 3 mg μία φορά την ημέρα. Για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 10 έως < 30 ml/min), η συνιστώμενη αρχική δόση του INVEGA είναι 3 mg κάθε δεύτερη ημέρα, η οποία μπορεί να αυξηθεί σε 3 mg μια φορά την ημέρα μετά από κλινική επανεκτίμηση. Καθώς το INVEGA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 10 ml/min, η χρήση του δε συνιστάται σε τέτοιους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι

Οι προτεινόμενες δοσολογίες σε ηλικιωμένους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (≥ 80 ml/min) είναι οι ίδιες όπως και για τους ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, επειδή οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν ελαττωμένη νεφρική λειτουργία, μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δοσολογίας ανάλογα με την κατάσταση της νεφρικής τους λειτουργίας (βλέπε ανωτέρω, Ασθενείς με Νεφρική Δυσλειτουργία). Το INVEGA πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια με παράγοντες κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιά

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του INVEGA σε ασθενείς < 18 ετών δεν έχουν μελετηθεί. Δεν υπάρχει εμπειρία στα παιδιά.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Δε συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας του INVEGA με βάση το φύλο, τη φυλή ή το αν το άτομο καπνίζει ή όχι. (Για τις έγκυες γυναίκες και τις θηλάζουσες μητέρες, βλέπε παράγραφο 4.6).

Αλλαγή σε άλλα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν υπάρχουν συστηματικά συλλεγμένα δεδομένα που να αφορούν ειδικά στην αλλαγή της θεραπείας ασθενών από το INVEGA σε άλλα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα. Εξαιτίας των διαφορετικών φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων ανάμεσα σε αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα, χρειάζεται επίβλεψη από θεράποντα ιατρό όταν η αλλαγή σε άλλο αντιψυχωσικό προϊόν θεωρείται ιατρικά κατάλληλη.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, στη ρισπεριδόνη, ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διάστημα QT

Όπως και με τα άλλα αντιψυχωσικά, απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του INVEGA σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή με οικογενειακό ιστορικό παράτασης του QT, και κατά τη συγχορήγησή του με άλλα φάρμακα που θεωρείται ότι παρατείνουν το διάστημα QT.

Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο

Το Νευροληπτικό Κακόηθες Σύνδρομο (NMS), το οποίο χαρακτηρίζεται από υπερθερμία, μυϊκή ακαμψία, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, μεταβληθείσα συνείδηση και αυξημένα επίπεδα ορού της κρεατινοφωσφοκινάσης, έχει αναφερθεί ότι παρατηρείται με τα αντιψυχωσικά, περιλαμβανομένης και της παλιπεριδόνης. Επιπρόσθετα κλινικά σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν μυσφοαιρινουρία (ραβδομύολυση) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Εάν ένας ασθενής εκδηλώσει σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν την παρουσία NMS, όλα τα αντιψυχωσικά, περιλαμβανομένου και του INVEGA, πρέπει να διακοπούν.

Βραδυκίνησία

Τα φάρμακα που διαθέτουν ιδιότητες ανταγωνισμού των υποδοχέων της ντοπαμίνης έχουν σχετιστεί με την επαγωγή βραδυκίνησίας, η οποία χαρακτηρίζεται από ρυθμικές, ακούσιες κινήσεις, κυρίως της γλώσσας και/ή του προσώπου. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα βραδυκίνησίας, μπορεί να

χρειαστεί η διακοπή όλων των αντιψυχωσικών, περιλαμβανομένου και του INVEGA.

Υπεργλυκαιμία

Σπάνιες περιπτώσεις ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη γλυκόζη, π.χ. αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος, έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές με το INVEGA. Όπως συμβαίνει και με τα άλλα αντιψυχωσικά, συνιστάται η κατάλληλη κλινική παρακολούθηση σε διαβητικούς ασθενείς και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη.

Ορθοστατική υπόταση

Η παλιπεριδόνη μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση σε μερικούς ασθενείς εξαιτίας της ανασταλτικής της δράσης στους α- υποδοχείς. Με βάση συγκεντρωτικά δεδομένα από τις τρεις, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διάρκειας 6 εβδομάδων, σταθερής δόσης κλινικές δοκιμές με INVEGA (3, 6, 9 και 12 mg), η ορθοστατική υπόταση αναφέρθηκε στο 2.5% των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με INVEGA, συγκριτικά με το 0.8% των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Το INVEGA πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα ή ισχαιμία μυοκαρδίου, διαταραχές της αγωγιμότητας), διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, ή καταστάσεις που προδιαθέτουν τον ασθενή σε υπόταση (π.χ. αφυδάτωση και υποογκαιμία).

Επιληπτικοί σπασμοί

Το INVEGA πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών σπασμών ή άλλων καταστάσεων που ελαττώνουν δυνητικά τον ουδό των σπασμών.

Ενδεχόμενη εντερική απόφραξη του γαστρεντερικού σωλήνα

Επειδή τα δισκία του INVEGA δεν παραμορφώνονται και δεν αλλάζουν σημαντικά σχήμα όταν βρεθούν εντός του γαστρεντερικού σωλήνα, το INVEGA δεν πρέπει κανονικά να χορηγείται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα σοβαρή γαστρεντερική στένωση (παθολογική ή ιατρογενή) ή σε ασθενείς με δυσφαγία ή σημαντική δυσχέρεια κατά την κατάποση δισκίων. Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές αποφρακτικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με γνωστές στενώσεις σε συνδυασμό με πρόσληψη φαρμάκων σε μη παραμορφούμενες μορφές ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Εξαιτίας του σχεδιασμού της φαρμακοτεχνικής μορφής ελεγχόμενης αποδέσμευσης, το INVEGA πρέπει να χορηγείται μόνο σε ασθενείς που είναι σε θέση να καταπίνουν ολόκληρο το δισκίο.

Καταστάσεις με ελάττωση του χρόνου μετάβασης από το γαστρεντερικό σωλήνα

Καταστάσεις που οδηγούν σε βράχυνση του χρόνου μετάβασης από το γαστρεντερικό σωλήνα, π.χ. νοσήματα που συνοδεύονται από χρόνια σοβαρή διάρροια, μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένη απορρόφηση της παλιπεριδόνης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι συγκεντρώσεις της παλιπεριδόνης στο πλάσμα είναι αυξημένες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και, επομένως, μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης σε μερικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2 και 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 10 ml/min. Η παλιπεριδόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 10 ml/min.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (τάξη C κατά Child- Pugh). Συνιστάται προσοχή εάν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί παλιπεριδόνη σε τέτοιους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια

Το INVEGA δεν έχει μελετηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια. Ωστόσο μέχρι τα δεδομένα αποδειχτούν διαφορετικά, η εμπειρία από τη ρισπεριδόνη θεωρείται ότι ισχύει επίσης για την παλιπεριδόνη.

Συνολική θνησιμότητα

Σε μια μετα-ανάλυση 17 ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών, οι ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια που έλαβαν θεραπεία με άλλα άτυπα αντιψυχωσικά, περιλαμβανομένης της ρισπεριδόνης, της αριπιπραζόλης, της ολανζαπίνης και της κουετιαπίνης, εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Μεταξύ αυτών που ακολούθησαν αγωγή με ρισπεριδόνη, η θνησιμότητα ήταν 4% σε σύγκριση με 3,1% για το εικονικό φάρμακο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες από διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου

Ένας περίπου τριπλάσιος αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών από διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου έχει παρατηρηθεί σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές στον πληθυσμό ασθενών με άνοια με μερικά άτυπα αντιψυχωσικά, περιλαμβανομένης της ρισπεριδόνης, της αριπιπραζόλης και της ολανζαπίνης. Ο μηχανισμός για αυτό τον αυξημένο κίνδυνο δεν είναι γνωστός. Το INVEGA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια οι οποίοι έχουν παράγοντες κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Νόσος Parkinson και άνοια με σωμάτια Lewy

Οι ιατροί πρέπει να αξιολογούν τους κινδύνους έναντι των οφελών όταν χορηγούν αντιψυχωσικά φάρμακα, περιλαμβανομένου και του INVEGA, σε ασθενείς με Νόσο του Parkinson ή Άνοια με σωμάτια Lewy (DLB), αφού και οι δύο πληθυσμοί ασθενών μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης Νευροληπτικού Κακοήθους Συνδρόμου, καθώς και να εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία στα αντιψυχωσικά. Οι εκδηλώσεις αυτής της αυξημένης ευαισθησίας μπορεί να περιλαμβάνουν σύγχυση, θόλωση της συνείδησης, αστάθεια θέσης του σώματος με συχνές πτώσεις, επιπρόσθετα των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων.

Πριαπισμός

Τα φάρμακα με ανασταλτική δράση στους α-αδρενεργικούς υποδοχείς έχουν αναφερθεί ότι προκαλούν πριαπισμό. Μολονότι δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πριαπισμού στις κλινικές δοκιμές του INVEGA, η παλιπεριδόνη εμφανίζει αυτή τη φαρμακολογική δράση και για το λόγο αυτό μπορεί να σχετίζεται με αυτό τον κίνδυνο.

Ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος

Η παρεμβολή στην ικανότητα του σώματος να ελαττώνει την κεντρική του θερμοκρασία του έχει αποδοθεί σε αντιψυχωσικά φάρμακα. Συνιστάται η κατάλληλη προσοχή κατά τη χορήγηση του INVEGA σε ασθενείς που αναμένεται να εμπλακούν σε καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να συμβάλλουν σε αύξηση της κεντρικής θερμοκρασίας του σώματος, π.χ. πολύ έντονη σωματική άσκηση, έκθεση σε πολύ υψηλές θερμοκρασίες, συγχορήγηση φαρμάκων με αντιχολινεργική δράση, ή αφυδάτωση.

Αντιεμετική δράση

Κατά τις προκλινικές μελέτες της παλιπεριδόνης παρατηρήθηκε μια αντιεμετική δράση. Η δράση αυτή, εφόσον εμφανίζεται στον άνθρωπο, μπορεί να καλύψει τα σημεία και συμπτώματα της υπερδοσολογίας με ορισμένα φάρμακα ή ορισμένων καταστάσεων όπως η εντερική απόφραξη, το σύνδρομο Reye και ο όγκος του εγκεφάλου.

Περιεκτικότητα σε λακτόζη (ισχύει μόνο για τα δισκία των 3 mg)

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του INVEGA μαζί με φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, όπως π.χ. τα αντιαρρυθμικά τάξης IA (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) και τα αντιαρρυθμικά τάξης III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη), μερικά αντιισταμινικά, μερικά άλλα αντιψυχωσικά και ορισμένα ανθελονοσιακά (π.χ. μεφλοκίνη).

Πιθανότητα του INVEGA να επηρεάζει άλλα φάρμακα

Η παλιπεριδόνη δεν αναμένεται να προκαλέσει κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές

αλληλεπιδράσεις με φάρμακα, τα οποία μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Δεδομένων των κύριων δράσεων της παλιπεριδόνης στο ΚΝΣ (βλέπε παράγραφο 4.8), το INVEGA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με άλλα κεντρικώς δρώντα φάρμακα π.χ. αγχολυτικά, τα περισσότερα αντιψυχωσικά, υπνωτικά, οπιοειδή, κ.λπ. ή με αλκοόλ.

Η παλιπεριδόνη μπορεί να ανταγωνίζεται τη δράση της λεβοντόπα και άλλων αγωνιστών της ντοπαμίνης. Εφόσον ο συνδυασμός αυτός θεωρείται απαραίτητος, ειδικά σε νόσο του Parkinson τελικού σταδίου, πρέπει να χορηγείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση κάθε φαρμάκου.

Εξαιτίας της πιθανότητας πρόκλησης ορθοστατικής υπότασης (βλέπε παράγραφο 4.4), μπορεί να παρατηρηθεί αθροιστική δράση όταν το INVEGA χορηγείται μαζί με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες που έχουν αυτή την πιθανή δράση π.χ. άλλα αντιψυχωσικά, τρικυκλικά.

Συνιστάται προσοχή εάν η παλιπεριδόνη συνδυάζεται με άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι ελαττώνουν τον ουδό των σπασμών (π.χ. φαινοθειαζίνες ή βουτυροφαινόνες, τρικυκλικά ή εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs), τραμαδόλη, μεφλοκίνη, κ.λπ.).

Πιθανότητα άλλων φαρμάκων να επηρεάζουν το INVEGA

In vitro μελέτες έδειξαν ότι τα ένζυμα του κυτοχρώματος CYP2D6 και CYP3A4 μπορεί να συμμετέχουν ελάχιστα στο μεταβολισμό της παλιπεριδόνης, δεν υπάρχουν όμως ενδείξεις, ούτε *in vitro* ούτε *in vivo*, ότι τα ισοένζυμα αυτά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της παλιπεριδόνης. Η συγχορήγηση του INVEGA μαζί με παροξετίνη, έναν ισχυρό αναστολέα του CYP2D6, δεν έδειξε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της παλιπεριδόνης.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το χρόνο μετάβασης από το γαστρεντερικό σύστημα μπορεί να επηρεάσουν την απορρόφηση της παλιπεριδόνης, π.χ. η μετοκλοπραμίδη.

Ταυτόχρονη χορήγηση του INVEGA με ρισπεριδόνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση του INVEGA με από του στόματος χορηγούμενη ρισπεριδόνη δε συνιστάται καθώς η παλιπεριδόνη είναι ο δραστικός μεταβολίτης της ρισπεριδόνης και ο συνδυασμός των δύο μπορεί να οδηγήσει σε αθροιστική έκθεση στην παλιπεριδόνη.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της παλιπεριδόνης κατά τη διάρκεια της κύησης. Η παλιπεριδόνη δεν ήταν τερατογόνος σε μελέτες σε ζώα, παρατηρήθηκαν όμως άλλες μορφές τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας (βλέπε παράγραφο 5.3). Η χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων κατά το τελευταίο τρίμηνο της κύησης έχει οδηγήσει σε μακροπρόθεσμες, αλλά αναστρέψιμες νευρολογικές διαταραχές εξωπυραμιδικού τύπου στο νεογνό. Το INVEGA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός αν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν καταστεί απαραίτητη η διακοπή κατά τη διάρκεια της κύησης, αυτή δεν πρέπει να γίνει απότομα.

Η παλιπεριδόνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε τέτοιο βαθμό ώστε είναι πολύ πιθανές οι επιδράσεις στο θηλάζον βρέφος όταν χορηγούνται θεραπευτικές δόσεις σε θηλάζουσες γυναίκες. Το INVEGA δεν πρέπει να χορηγείται κατά την περίοδο του θηλασμού.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η παλιπεριδόνη μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών, εξαιτίας των πιθανών επιδράσεων στο νευρικό σύστημα και στην όραση (βλέπε παράγραφο 4.8). Επομένως, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην οδηγούν ή να μην χειρίζονται μηχανές, μέχρι να γίνει γνωστή η ευαισθησία του κάθε ατόμου στο INVEGA.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ΑΕΦ) στις κλινικές δοκιμές ήταν κεφαλαλγία, ταχυκαρδία, ακαθησία, φλεβοκομβική ταχυκαρδία, εξωπυραμидική διαταραχή, υπνηλία, ζάλη, καταστολή, τρόμος, υπέρταση, δυστονία, ορθοστατική υπόταση και ξηροστομία.

Οι ΑΕΦ που φάνηκε να είναι δόσοεξαρτώμενες, περιλάμβαναν αύξηση σωματικού βάρους, κεφαλαλγία, υπερέκκριση σιέλου, εμέτους, δυσκινησία, ακαθησία, δυστονία, εξωπυραμидική διαταραχή, υπέρταση και Παρκινσονισμό.

Ακολουθούν όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που αναφέρθηκαν κατά τις κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με INVEGA. Χρησιμοποιούνται οι ακόλουθοι όροι και συχνότητες: *πολύ συχνές* ($\geq 1/10$), *συχνές* ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), *όχι συχνές* ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), *σπάνιες* ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$) και *πολύ σπάνιες* ($< 1/10.000$).

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητη Ενέργεια Φαρμάκου		
	Συχνότητα		
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές			Εφιάλτης
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ακαθησία, Ζάλη, Δυστονία, Εξωπυραμидική διαταραχή, Υπέρταση, Παρκινσονισμός, Καταστολή, Υπνηλία, Τρόμος	Ζάλη θέσης, Δυσκινησία, Σπασμός γενικευμένης επιληψίας, Συγκοπή
Οφθαλμικές διαταραχές			Κίνηση των οφθαλμών
Καρδιακές διαταραχές		Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 1 ^{ου} βαθμού, Βραδυκαρδία, Σκελικός αποκλεισμός, Φλεβοκομβική ταχυκαρδία, Ταχυκαρδία	Αίσθημα παλμών, Φλεβοκομβική αρρυθμία
Αγγειακές διαταραχές		Ορθοστατική υπόταση	Υπόταση, Ισχαιμία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Ξηροστομία, Υπερέκκριση σιέλου, Έμετος	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών			Μυϊκή ακαμψία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Αμηνόρροια, Έκκριση μαστού, Στυτική δυσλειτουργία, Γαλακτόρροια, Γυναικομαστία, Έμμηнос ρύση ακανόνιστη

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητη Ενέργεια Φαρμάκου		
	Συχνότητα		
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές
Γενικές διαταραχές		Εξασθένιση, Κόπωση	Οίδημα
Έρευνες		Αυξημένο σωματικό βάρος	Ηλεκτροκαρδιογράφημα μη φυσιολογικό

Η παλιπεριδόνη είναι ένας ενεργός μεταβολίτης της ρισπεριδόνης. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι μια λίστα των πρόσθετων ΑΕΦ που έχουν αναφερθεί με τη ρισπεριδόνη.

**Κατηγορία Οργάνου
Συστήματος**

Ανεπιθύμητη Ενέργεια

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Δερματίτιδα από ακάρεα, Βρογχίτιδα, Βρογχοπνευμονία, Κυτταρίτιδα, Κυστίτιδα, Λοίμωξη του ωτός, Λοίμωξη του οφθαλμού, Γρίπη, Εντοπισμένη λοίμωξη, Ρινοφαρυγγίτιδα, Ονυχομυκητίαση, Μέση ωτίτιδα, Χρόνια μέση ωτίτιδα, Φαρυγγίτιδα, Πνευμονία, Λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, Ρινίτιδα, Κολπίτιδα, Αμυγδαλίτιδα, Τραχειοβρογχίτιδα, Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, Ουρολοιμώξη, Ιογενής λοίμωξη
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία, Κοκκιοκυτταροπενία, Ουδετεροπενία, Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία σε φάρμακο, Υπερευαισθησία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Υπερπρολακτιναίμια, Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία, Μειωμένη όρεξη, Διαβητική κετοξέωση, Πολυδιψία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Διέγερση, Ανοργασμία, Άγχος, Αμβλύ συναίσθημα, Συγχυτική κατάσταση, Αϋπνία, Γενετήσια ορμή μειωμένη, Νωθρότητα, Μανία, Αϋπνία κατά τη μέση του ύπνου, Νευρικότητα, Ανησυχία, Διαταραχή ύπνου
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ακινησία, Διαταραχή ισορροπίας, Βραδυκινησία, Εγκεφαλική ισχαιμία, Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, Διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, Ακαμψία με σημείο οδοντωτού τροχού, Επιληπτικός σπασμός, Μη φυσιολογικός συντονισμός, Επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, Διαβητικό κώμα, Διαταραχή στην προσοχή, Ακούσια εκροή σιέλου από το στόμα, Δυσarthρία, Υπερβολικός ύπνος, Υπαισθησία, Υποκινησία, Λήθαργος, Απώλεια συνείδησης, Καθλωμένο προσωπείο, Διαταραχή κίνησης, Μυϊκές συσπάσεις ακούσιες, Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο, Παρκινσονικός τρόμος ηρεμίας, Διαταραχή του λόγου, Βραδυκινησία, Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, Μη ανταπόκριση σε ερεθίσματα
Οφθαλμικές διαταραχές	Επιπεφυκίτιδα, Ξηροφθαλμία, Οφθαλμικό έκκριμα, Συστροφή του οφθαλμικού βολβού, Οίδημα του οφθαλμού, Εφελκίδα του χείλους του βλεφάρου, Οίδημα βλεφάρου, Γλαύκωμα, Δακρύρροια αυξημένη, Υπεραμία του οφθαλμού, Φωτοφοβία, Όραση θαμπή, Οπτική οξύτητα μειωμένη
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Ωταλγία, Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	Κολπική μαρμαρυγή, Κολποκοιλιακός αποκλεισμός
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας, Δυσφωνία, Δύσπνοια, Επίσταξη, Υπεραερισμός, Ρινική συμφόρηση, Ρινικό οίδημα, Φαρυγγολαρυγγικό άλγος, Πνευμονία από εισρόφηση, Παραγωγικός βήχας, Πνευμονική συμφόρηση, Ρόγχοι, Διαταραχή αναπνευστικού συστήματος, Συμφόρηση αναπνευστικής οδού, Ρινόρροια, Συμφόρηση κόλπων του προσώπου, Σύνδρομο άπνοιας κατά τον ύπνο, Συριγμός
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Κοιλιακή δυσφορία, Κοιλιακό άλγος, Ξηροστομία, Χειλίτιδα, Δυσκοιλιότητα, Διάρροια, Δυσπεψία, Δυσφαγία, Ακράτεια κοπράνων, Κόπρωμα, Γαστρίτιδα, Εντερική απόφραξη, Οίδημα χειλών, Ναυτία, Δυσφορία του στομάχου
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ίκτερος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ακμή, Αγγειονευρωτικό οίδημα, Πιτυρίδα, Ξηροδερμία, Ερύθημα, Υπερκεράτωση, Κνησμός, Εξάνθημα, Εξάνθημα ερυθρηματώδες, Εξάνθημα γενικευμένο, Εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, Εξάνθημα βλατιδώδες, Σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, Δυσχρωματισμός δέρματος, Διαταραχή δέρματος, Βλάβη δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, Οσφυαλγία, Δυσκαμψία άρθρωσης, Μυϊκοί σπασμοί, Μυϊκές δεσμιδώσεις, Μυϊκή αδυναμία, Μυοσκελετικός πόνος του θώρακα, Μυοσκελετική δυσκαμψία, Μυαλγία, Αυχεναλγία, Άλγος στα άκρα, Στάση σώματος μη φυσιολογική, Ραβδομυόλυση, Ραιβόκρανο
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Δυσουρία, Ενούρηση, Συχνουρία, Ακράτεια ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Διόγκωση μαστού, Διαταραχές εκσπερμάτισης, Αποτυχία εκσπερμάτισης, Διαταραχές εμμήνου ρύσης, Πριαπισμός, Παλίνδρομη εκσπερμάτιση, Σεξουαλική δυσλειτουργία, Κολπικό έκκριμα
Γενικές διαταραχές	Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου, Θωρακική δυσφορία, Θωρακικό άλγος, Ρίγη, Δυσφορία, Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου, Οίδημα προσώπου, Αίσθηση μη φυσιολογική, Βάδισμα Ανώμαλο, Γενικευμένο οίδημα, Γριπώδης συνδρομή, Αίσθημα κακουχίας, Περιφερικό οίδημα, Περιφερική ψυχρότητα, Οίδημα με εντόπωμα, Πυρεξία, Νωθρότητα, Δίψα
Έρευνες	Αμινοτρασφεράση της αλανίνης αυξημένη, Ασπαρτική αμινοτρασφεράση αυξημένη, Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη, Γλυκόζη αίματος αυξημένη, Αρτηριακή πίεση μειωμένη, Προλακτίνη αίματος αυξημένη, Θερμοκρασία σώματος μειωμένη, Θερμοκρασία σώματος αυξημένη, Ηλεκτροκαρδιογράφημα με διάστημα QT παρατεταμένο, Αριθμός ηωσινοφίλων αυξημένος, Αιματοκρίτης μειωμένος, Αιμοσφαιρίνη μειωμένη, Καρδιακή συχνότητα αυξημένη, Τρανσαμινάσες αυξημένες, Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος

Ηλικιωμένοι

Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε ηλικιωμένους ασθενείς με σχιζοφρένεια, το προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο με αυτό που διαπιστώθηκε σε μη ηλικιωμένους ασθενείς. Το INVEGA δεν έχει μελετηθεί σε ηλικιωμένους με άνοια. Σε κλινικές δοκιμές με ορισμένα άλλα άτυπα αντιψυχωσικά έχουν αναφερθεί αυξημένοι κίνδυνοι θανάτου και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (βλέπε παράγραφο 4.4).

Περιπτώσεις Ιδιαίτερου ενδιαφέροντος για την κατηγορία

Εξωπυραμιδικά Συμπτώματα (EPS). Στις κλινικές δοκιμές δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ του εικονικού φαρμάκου και των δόσεων των 3 και 6 mg του INVEGA. Συσχέτιση της δόσης με τα EPS παρατηρήθηκε για τις δύο υψηλότερες δόσεις του INVEGA (9 και 12 mg). Τα EPS περιλάμβαναν μια συγκεντρωτική ανάλυση των ακόλουθων όρων: δυσκινησία, δυστονία,

υπερκινησία, Παρκινσονισμός και τρόμος.

Αύξηση σωματικού βάρους: Στις κλινικές δοκιμές, συγκρίθηκαν τα ποσοστά των ασθενών που πληρούσαν το κριτήριο αύξησης βάρους κατά $\geq 7\%$ του σωματικού βάρους αποκαλύπτοντας μια παρόμοια συχνότητα εμφάνισης αύξησης βάρους για το INVEGA 3 mg και 6 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και μια μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αύξησης βάρους για το INVEGA 9 mg και 12 mg.

Εργαστηριακές εξετάσεις: Προλακτίνη ορού. Στις κλινικές δοκιμές παρατηρήθηκαν μεσαίες αυξήσεις της προλακτίνης στον ορό με το INVEGA στο 67% των ασθενών, ωστόσο, δυνητικά σχετιζόμενες με την προλακτίνη ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. αμηνόρροια, γαλακτόρροια, γυναικομαστία) αναφέρθηκαν συνολικά στο 2% των ασθενών. Οι μέγιστες μέσες αυξήσεις των επιπέδων της προλακτίνης στον ορό παρατηρήθηκαν γενικά κατά την Ημέρα 15 της θεραπείας, παρέμειναν όμως πάνω από τα επίπεδα κατά την έναρξη μέχρι το καταληκτικό σημείο της μελέτης.

Δράσεις της κατηγορίας

Παράταση του διαστήματος QT, κοιλιακή αρρυθμία (κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία), αιφνίδιος θάνατος άγνωστης αιτιολογίας, καρδιακή ανακοπή και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes) μπορεί να συμβούν με αντιψυχωσικά.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε γενικές γραμμές, τα αναμενόμενα σημεία και συμπτώματα είναι αυτά που προκύπτουν από την υπερβολική έκφραση των γνωστών φαρμακολογικών ιδιοτήτων της παλιπεριδόνης, δηλαδή υπνηλία και καταστολή, ταχυκαρδία και υπόταση, παράταση του διαστήματος QT, και εξωπυραμιδικά συμπτώματα. Στην περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα ταυτόχρονης λήψης πολλών φαρμάκων.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η φύση της παρατεταμένης αποδέσμευσης του προϊόντος όταν εκτιμώνται οι θεραπευτικές ανάγκες και η ανάρρωση. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την παλιπεριδόνη. Εφαρμόζονται μόνο γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Εξασφαλίζεται και διατηρείται βατός αεραγωγός και εξασφαλίζεται επαρκής οξυγόνωση και αερισμός. Πρέπει να αρχίσει άμεσα καρδιαγγειακή παρακολούθηση και πρέπει να περιλαμβάνει συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση για πιθανές αρρυθμίες. Η υπόταση και η κυκλοφορική καταπληξία πρέπει να αντιμετωπίζονται με τα κατάλληλα μέτρα, όπως η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και/ή συμπαθητικομιμητικών φαρμάκων. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πλύση στομάχου (μετά από διασωλήνωση εφόσον ο ασθενής έχει απώλεια συνείδησης) και η χορήγηση ενεργού άνθρακα μαζί με καθαρτικό. Σε περίπτωση σοβαρών εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων πρέπει να χορηγηθούν αντιχολινεργικοί παράγοντες. Η στενή επίβλεψη και παρακολούθηση πρέπει να συνεχιστούν μέχρι να αναρρώσει ο ασθενής.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακολογική κατηγορία: Άλλα αντιψυχωσικά, κωδικός ATC: N05AX13

Το INVEGA περιέχει ένα ρακεμικό μείγμα (+) και (-) παλιπεριδόνης.

Μηχανισμός δράσης

Η παλιπεριδόνη είναι ένας εκλεκτικός παράγοντας που αποκλείει τις μονοαμινεργικές δράσεις, οι φαρμακολογικές ιδιότητες του οποίου είναι διαφορετικές από αυτές των παραδοσιακών νευροληπτικών. Η παλιπεριδόνη συνδέεται ισχυρά με τους σεροτονινεργικούς 5-HT₂ και τους ντοπαμινεργικούς D₂- υποδοχείς. Η παλιπεριδόνη επίσης αποκλείει τους άλφα₁- αδρενεργικούς υποδοχείς και, σε ελαφρά μικρότερο βαθμό, τους H₁- ισταμινεργικούς και τους άλφα₂-αδρενεργικούς υποδοχείς. Η φαρμακολογική δράση των (+) και (-) εναντιομερών της παλιπεριδόνης

είναι ποιοτικά και ποσοτικά παρόμοια.

Η παλιπεριδόνη δε δεσμεύεται σε χολινεργικούς υποδοχείς. Παρόλο που η παλιπεριδόνη είναι ένας ισχυρός D2- ανταγωνιστής, που θεωρείται ότι ανακουφίζει τα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας, προκαλεί σε μικρότερο βαθμό καταληψία και μείωση των κινητικών λειτουργιών από ότι τα παραδοσιακά νευροληπτικά. Ο έντονος ανταγωνισμός της σεροτονίνης σε κεντρικό επίπεδο μπορεί να ελαττώνει την τάση της παλιπεριδόνης να προκαλεί εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Φαρμακοδυναμικές δράσεις

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του INVEGA αποδείχθηκε σε τρεις πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλές κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 εβδομάδων, σε άτομα που πληρούσαν τα κριτήρια του DSM-IV για τη σχιζοφρένεια. Οι δόσεις του INVEGA, οι οποίες ποίκιλαν μεταξύ των τριών μελετών, κυμαίνονταν από 3 έως 15 mg μια φορά την ημέρα. Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μείωση στη συνολική βαθμολογία της κλίμακας PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), όπως φαίνεται στον ακόλουθο πίνακα. Όλες οι υπό εξέταση δόσεις του INVEGA διαφοροποιήθηκαν από το εικονικό φάρμακο την ημέρα 4 ($p < 0,05$). Τα προκαθορισμένα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλάμβαναν την κλίμακα Personal and Social Performance (PSP) και την κλίμακα Clinical Global Impression- Severity (CGI- S). Και στις τρεις μελέτες, το INVEGA αποδείχθηκε ανώτερο του εικονικού φαρμάκου τόσο στην PSP όσο και στην CGI- S.

Συνολική βαθμολογία στην κλίμακα Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)- Μεταβολή από την Έναρξη μέχρι το Τελικό Σημείο- LOCF για τις μελέτες R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, και R076477-SCH-305: Ομάδα Πρόθεσης-για-Θεραπεία ανάλυσης

	Εικονικό φάρμακο	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
R076477-SCH-303	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Μέση μεταβολή (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
P-value (έναντι Εικονικού φαρμάκου)			<0,001	<0,001	<0,001
Διαφορά Μέσων Ελαχίστων Τετραγώνων (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
R076477-SCH-304	(N=105)		(N=111)		(N=111)
Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη (SD)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Μέση μεταβολή (SD)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
P-value (έναντι Εικονικού φαρμάκου)			0,006		<0,001
Διαφορά Μέσων Ελαχίστων Τετραγώνων (SE)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
R076477-SCH-305	(N=120)	(N=123)		(N=123)	
Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη (SD)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Μέση μεταβολή (SD)	-2,8 (20,89)	- 15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
P-value (έναντι Εικονικού φαρμάκου)		<0,001		<0,001	
Διαφορά Μέσων Ελαχίστων Τετραγώνων (SE)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

Σημείωση: Η αρνητική μεταβολή στη βαθμολογία είναι ενδεικτική βελτίωσης. Και για τις τρεις μελέτες, περιλήφθηκε ένας ενεργός παράγοντας σύγκρισης (ολανζαπίνη σε δόση 10 mg). LOCF= Last Observation Carried Forward (Προώθηση τελευταίας παρατήρησης). Χρησιμοποιήθηκε η έκδοση 1-7 της PANSS. Στη μελέτη R076477-SCH-305 περιλήφθηκε και η δόση των 15 mg, τα αποτελέσματα όμως από αυτήν δεν παρουσιάζονται εδώ, καθότι υπερβαίνει τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 12 mg.

Σε μια μακροχρόνια κλινική δοκιμή, η οποία σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της διατήρησης του αποτελέσματος, το INVEGA αποδείχθηκε σημαντικά πιο αποτελεσματικό από το εικονικό φάρμακο στη διατήρηση του ελέγχου των συμπτωμάτων και στην καθυστέρηση της υποτροπής της σχιζοφρένειας. Αφού αρχικά είχαν λάβει θεραπεία για ένα οξύ επεισόδιο για 6 εβδομάδες και παρέμειναν σταθεροί για 8 εβδομάδες ακόμη με το INVEGA (σε δόσεις που κυμαίνονταν από 3 έως 15 mg μία φορά την ημέρα), οι ασθενείς στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν κατά διπλά τυφλό τρόπο για να συνεχίσουν τη θεραπεία είτε με INVEGA είτε με εικονικό φάρμακο, ωστόσο εμφάνιζαν υποτροπή των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας. Η δοκιμή τερματίστηκε πρόωρα για λόγους αποτελεσματικότητας, αφού φάνηκε ότι απαιτούνταν σημαντικά μεγαλύτερος χρόνος μέχρι την υποτροπή σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με το INVEGA συγκριτικά με το εικονικό

φάρμακο ($p=0.0053$).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της παλιπεριδόνης, μετά από χορήγηση του INVEGA, είναι ανάλογη της δόσης, εντός του κλινικά συνιστώμενου δοσολογικού εύρους (3 έως 12 mg).

Απορρόφηση

Μετά από την εφάπαξ χορήγηση, το INVEGA εμφανίζει ένα σταδιακά αυξανόμενο ρυθμό απελευθέρωσης, οδηγώντας σε μια σταθερή αύξηση των επιπέδων πλάσματος της παλιπεριδόνης μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος (C_{max}) περίπου στις 24 ώρες από τη χορήγηση. Με την εφάπαξ καθημερινή χορήγηση του INVEGA, σταθερά επίπεδα πλάσματος της παλιπεριδόνης επιτυγχάνονται μετά από 4- 5 ημέρες από την έναρξη της χορήγησης στους περισσότερους ασθενείς.

Η παλιπεριδόνη είναι ο ενεργός μεταβολίτης της ρισπεριδόνης. Τα χαρακτηριστικά της απελευθέρωσης του INVEGA έχουν ως αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση των διακυμάνσεων μεταξύ μέγιστης- ελάχιστης συγκέντρωσης, συγκριτικά με αυτά που παρατηρούνται με την άμεση απελευθέρωση ρισπεριδόνης (δείκτης διακύμανσης 38% έναντι 125%).

Η απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της παλιπεριδόνης μετά από τη χορήγηση του INVEGA είναι 28% (90% CI των 23%-33%).

Η χορήγηση των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης της παλιπεριδόνης μαζί με ένα τυπικό γεύμα πλούσιο σε λίπη/πλούσιο σε θερμίδες αυξάνει τη C_{max} και την AUC της παλιπεριδόνης κατά 50 -60% σε σχέση με τη χορήγησή της σε κατάσταση νηστείας.

Κατανομή

Η παλιπεριδόνη κατανέμεται ταχέως. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής είναι 487 λίτρα. Η παλιπεριδόνη συνδέεται με τις πρωτεΐνες πλάσματος κατά 74%. Συνδέεται κυρίως με την α_1 - οξίνη γλυκοπρωτεΐνη και τη λευκοματίνη.

Βιομετατροπή και Απομάκρυνση

Μία εβδομάδα μετά την εφάπαξ χορήγηση από του στόματος 1 mg άμεσης αποδέσμευσης ^{14}C -παλιπεριδόνης, το 59% της δόσης απεκκρίθηκε αναλλοίωτο στα ούρα, δείχνοντας ότι η παλιπεριδόνη δε μεταβολίζεται εκτενώς από το ήπαρ. Περίπου το 80% του χορηγούμενου ραδιοσημασμένου φαρμάκου ανακτήθηκε στα ούρα και το 11% στα κόπρανα. Τέσσερις μεταβολικές οδοί έχουν αναγνωριστεί *in vivo*, καμία από τις οποίες δεν αντιστοιχούσε σε περισσότερο από 6.5% της δόσης: αποαλκυλίωση, υδροξυλίωση, αφυδρογόνωση και εκτομή της βενζισοξαζόλης. Μολονότι οι *in vitro* μελέτες έδειξαν κάποια συμμετοχή του CYP2D6 και του CYP3A4 στο μεταβολισμό της παλιπεριδόνης, δεν υπάρχουν αποδείξεις *in vivo* ότι τα ισοένζυμα αυτά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της παλιπεριδόνης. Οι αναλύσεις της φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό δεν έδειξαν κάποια ορατή διαφορά στη φαινόμενη κάθαρση της παλιπεριδόνης, μετά από χορήγηση του INVEGA, μεταξύ των ατόμων που μεταβολίζουν εκτενώς και αυτών που μεταβολίζουν φτωχά τα υποστρώματα του ενζύμου CYP2D6. *In vitro* μελέτες με ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμιακά ένζυμα έδειξαν ότι η παλιπεριδόνη δεν αναστέλλει σημαντικά το μεταβολισμό φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450, περιλαμβανομένων των CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 και CYP3A5. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την οριστική απέκκριση της παλιπεριδόνης είναι περίπου 23 ώρες.

In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι η παλιπεριδόνη είναι ένα υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης και ένας ασθενής αναστολέας της P-γλυκοπρωτεΐνης σε υψηλές συγκεντρώσεις. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα *in vivo* δεδομένα και η κλινική συσχέτιση είναι άγνωστη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η παλιπεριδόνη δε μεταβολίζεται εκτενώς από το ήπαρ. Σε μια μελέτη με ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (τάξη B κατά Child- Pugh), οι συγκεντρώσεις πλάσματος της ελεύθερης παλιπεριδόνης ήταν παρόμοιες με αυτές υγιών ατόμων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή

ηπατική δυσλειτουργία (τάξη C κατά Child- Pugh).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η απέκκριση της παλιπεριδόνης ελαττώνεται καθώς μειώνεται η νεφρική λειτουργία. Η ολική κάθαρση της παλιπεριδόνης ήταν μειωμένη κατά 32% σε ασθενείς με ήπια ($\text{CrCl} = 50$ έως < 80 ml/min), κατά 64% με μέτρια ($\text{CrCl} = 30$ έως < 50 ml/min) και κατά 71% με σοβαρή ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) νεφρική δυσλειτουργία. Ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής απομάκρυνσης της παλιπεριδόνης ήταν 24, 40 και 51 ώρες σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, συγκριτικά με τις 23 ώρες σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($\text{CrCl} \geq 80$ ml/min).

Ηλικιωμένοι

Δεδομένα από μια μελέτη φαρμακοκινητικής σε ηλικιωμένα άτομα (≥ 65 ετών, $n = 26$) έδειξαν ότι η φαινόμενη κάθαρση στη σταθεροποιημένη κατάσταση της παλιπεριδόνης μετά από χορήγηση του INVEGA ήταν 20% χαμηλότερη σε σχέση με αυτή ενηλίκων ατόμων (18- 45 ετών, $n = 28$). Ωστόσο, δεν υπήρχε διακριτή επίδραση της ηλικίας στην ανάλυση φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό σχιζοφρενών ασθενών, μετά από διόρθωση για τις σχετιζόμενες με την ηλικία μειώσεις της κάθαρσης κρεατινίνης.

Φυλή

Η ανάλυση της φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό δεν ανέδειξε σχετικές με τη φυλή διαφορές στη φαρμακοκινητική της παλιπεριδόνης μετά από τη χορήγηση του INVEGA.

Φύλο

Η φαινομενική κάθαρση της παλιπεριδόνης μετά από χορήγηση του INVEGA είναι περίπου 19% χαμηλότερη στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες. Η διαφορά αυτή οφείλεται κατά ένα μεγάλο μέρος στις διαφορές στην χωρίς λίπος σωματική μάζα και στην κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Κάπνισμα

Με βάση *in vitro* μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα ηπατικά ένζυμα, η παλιπεριδόνη δεν αποτελεί υπόστρωμα του ενζύμου CYP1A2, επομένως το κάπνισμα δεν πρέπει να έχει κάποια επίδραση στη φαρμακοκινητική της παλιπεριδόνης. Μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό έδειξε μια ελαφρά μειωμένη έκθεση στην παλιπεριδόνη στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές. Ωστόσο, η διαφορά αυτή δεν είναι πιθανό να έχει κλινική σημασία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων της παλιπεριδόνης σε αρουραίους και σκύλους κατέδειξαν κυρίως φαρμακολογικές επιδράσεις, όπως καταστολή και επαγόμενες από την προλακτίνη επιπτώσεις στους μαζικούς αδένες και στα γεννητικά όργανα. Η παλιπεριδόνη δεν ήταν τερατογόνος στους αρουραίους και στα κουνέλια. Σε μελέτες αναπαραγωγής αρουραίων με ρισπεριδόνη, η οποία μετατρέπεται εκτεταμένα σε παλιπεριδόνη στους αρουραίους και στον άνθρωπο, παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στο βάρος γέννησης και στην επιβίωση των απογόνων. Άλλοι ανταγωνιστές της ντοπαμίνης, όταν χορηγήθηκαν σε κυοφορούντα ζώα, προκάλεσαν αρνητικές επιδράσεις στη μάθηση και στην κινητική ανάπτυξη των απογόνων. Η παλιπεριδόνη δεν ήταν γονοτοξική σε μια σειρά δοκιμασιών. Σε μελέτες καρκινογένεσης με από του στόματος χορήγηση ρισπεριδόνης σε αρουραίους και ποντίκια, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα αδενώματα της υπόφυσης (ποντίκια), στα αδενώματα της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος (αρουραίοι) και στα αδενώματα των μαζικών αδένων (και στα δύο είδη). Οι όγκοι αυτοί μπορεί να αποδοθούν στον παρατεταμένο ανταγωνισμό της ντοπαμίνης στους D2- υποδοχείς και στην υπερπρολακτιναιμία. Η σχέση των ευρημάτων για τους όγκους στα τρωκτικά με τον κίνδυνο παρόμοιων όγκων στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Επικαλυμμένος πυρήνας δισκίου:

Οξείδιο του πολυαιθυλενίου 200K
Νάτριο χλωριούχο
Ποβιδόνη (K29- 32)
Στεατικό οξύ
Βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο E321
Σιδήρου ΙΙ οξείδιο (κίτρινο) E172
Οξείδιο του πολυαιθυλενίου 7000K
Σιδήρου ΙΙ οξείδιο (ερυθρό) E172
Υδροξυαιθυλοκυτταρίνη
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Κυτταρίνη οξική

Έγχρωμη επικάλυψη:

Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξείδιο E171
Λακτόζη μονοϋδρική
Τριακετίνη
Κηρός καρναούβης

Μελάνι εκτύπωσης:

Σιδήρου οξείδιο (μέλαν) E172
Προπυλενογλυκόλη
Υπρομελλόζη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φιάλες: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Διατηρείται τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Κυψέλες: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες:

Λευκή, υψηλής πυκνότητας φιάλη από πολυαιθυλένιο (HDPE) με σφραγίδα ασφαλείας και πώμα προστασίας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο. Κάθε φιάλη περιέχει δύο σακίδια του 1 γραμμαρίου με προσροφητική γέλη σιλικόνης (διοξείδιο του πυριτίου) (τα σακίδια αποτελούνται από εγκεκριμένο για τρόφιμα πολυαιθυλένιο).

Οι φιάλες διατίθενται σε συσκευασίες των 30 και των 350 δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Κυψέλες:

- Πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με επίστρωση μεμβράνης πολυχλωρο-τριφθοροαιθυλενίου (PCTFE)/ αλουμινίου.

Διατίθενται σε συσκευασίες των 28, 30, 49, 56 και 98 δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Ή

- Λευκό πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με επίστρωση μεμβράνης πολυχλωρο-τριφθοροαιθυλενίου (PCTFE)/ αλουμινίου.

Διατίθενται σε συσκευασίες των 28, 30, 49, 56 και 98 δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Ή

- Προσανατολισμένο πολυαμίδιο (OPA)- αλουμίνιο με επίστρωση μεμβράνης πολυβινυλοχλωρίδιου (PVC)/ αλουμινίου.

Διατίθενται σε συσκευασίες των 28, 49, 56 και 98 δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Βέλγιο.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

<{HH/MM/EEEE}><{HHμήναςEEEE}>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

INVEGA 6 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 6 mg παλιπεριδόνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

Τριών στρώσεων κυλινδρικού σχήματος επιμήκη μεζ δισκία (σε σχήμα καψακίων) με ανάγλυφη επιγραφή "PAL 6"

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το INVEGA ενδείκνυται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας.

4.3 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες

Το INVEGA προορίζεται για από του στόματος χορήγηση. Η συνιστώμενη δόση του INVEGA είναι 6 mg μία φορά την ημέρα, χορηγούμενο κατά τις πρωινές ώρες. Η χορήγηση του INVEGA πρέπει να τυποποιηθεί σε σχέση με τη λήψη της τροφής (βλέπε παράγραφο 5.2). Ο ασθενής πρέπει να συμβουλευτεί να λαμβάνει πάντα το INVEGA σε κατάσταση νηστείας ή να το λαμβάνει πάντα μαζί με το πρόγευμα και να μην εναλλάσσει τη λήψη του μεταξύ της κατάστασης νηστείας ή της λήψης τροφής. Δεν απαιτείται αρχική δοσολογία τιτλοποίησης. Μερικοί ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από χαμηλότερες ή υψηλότερες δόσεις εντός του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους των 3 έως 12 mg μία φορά την ημέρα. Η προσαρμογή της δοσολογίας, εφόσον ενδείκνυται, πρέπει να πραγματοποιείται μόνο μετά από κλινική επανεκτίμηση.

Τα δισκία του INVEGA πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με τη βοήθεια υγρών και να μη μασώνται, διασπώνται ή εκθλίβονται. Η δραστική ουσία περιέχεται εντός ενός μη απορροφήσιμου περιβλήματος, το οποίο έχει σχεδιαστεί ώστε να απελευθερώνει τη δραστική ουσία με ελεγχόμενο ρυθμό. Το περίβλημα του δισκίου, μαζί με αδιάλυτα συστατικά του πυρήνα, αποβάλλεται από τον οργανισμό. Οι ασθενείς δεν πρέπει να ανησυχήσουν εάν περιστασιακά διαπιστώσουν στα κόπρανά τους κάτι που μοιάζει με δισκίο.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Καθώς το INVEGA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται προσοχή σε τέτοιους ασθενείς.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Για ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 50 έως < 80 ml/min), η αρχική συνιστώμενη δόση είναι 3 mg μία φορά την ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική ανταπόκριση και ανοχή.

Για ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 έως < 50 ml/min), η συνιστώμενη δόση του INVEGA είναι 3 mg μία φορά την ημέρα. Για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 10 έως < 30 ml/min), η συνιστώμενη αρχική δόση του INVEGA είναι 3 mg κάθε δεύτερη ημέρα, η οποία μπορεί να αυξηθεί σε 3 mg μια φορά την ημέρα μετά από κλινική επανεκτίμηση. Καθώς το INVEGA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 10 ml/min, η χρήση του δε συνιστάται σε τέτοιους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι

Οι προτεινόμενες δοσολογίες σε ηλικιωμένους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (≥ 80 ml/min) είναι οι ίδιες όπως και για τους ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, επειδή οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν ελαττωμένη νεφρική λειτουργία, μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δοσολογίας ανάλογα με την κατάσταση της νεφρικής τους λειτουργίας (βλέπε ανωτέρω, Ασθενείς με Νεφρική Δυσλειτουργία). Το INVEGA πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια με παράγοντες κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιά

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του INVEGA σε ασθενείς < 18 ετών δεν έχουν μελετηθεί. Δεν υπάρχει εμπειρία στα παιδιά.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Δε συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας του INVEGA με βάση το φύλο, τη φυλή ή το αν το άτομο καπνίζει ή όχι. (Για τις έγκυες γυναίκες και τις θηλάζουσες μητέρες, βλέπε παράγραφο 4.6).

Αλλαγή σε άλλα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν υπάρχουν συστηματικά συλλεγμένα δεδομένα που να αφορούν ειδικά στην αλλαγή της θεραπείας ασθενών από το INVEGA σε άλλα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα. Εξαιτίας των διαφορετικών φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων ανάμεσα σε αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα, χρειάζεται επίβλεψη από θεράποντα ιατρό όταν η αλλαγή σε άλλο αντιψυχωσικό προϊόν θεωρείται ιατρικά κατάλληλη.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, στη ρισπεριδόνη, ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διάστημα QT

Όπως και με τα άλλα αντιψυχωσικά, απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του INVEGA σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή με οικογενειακό ιστορικό παράτασης του QT, και κατά τη συγχορήγηση του με άλλα φάρμακα που θεωρείται ότι παρατείνουν το διάστημα QT.

Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο

Το Νευροληπτικό Κακόηθες Σύνδρομο (NMS), το οποίο χαρακτηρίζεται από υπερθερμία, μυϊκή ακαμψία, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, μεταβληθείσα συνείδηση και αυξημένα επίπεδα ορού της κρεατινοφωσφοκινάσης, έχει αναφερθεί ότι παρατηρείται με τα αντιψυχωσικά, περιλαμβανομένης και της παλιπεριδόνης. Επιπρόσθετα κλινικά σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν μυσσφαιρινουρία (ραβδομύλυση) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Εάν ένας ασθενής εκδηλώσει σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν την παρουσία NMS, όλα τα αντιψυχωσικά, περιλαμβανομένου και του INVEGA, πρέπει να διακοπούν.

Βραδυκινησία

Τα φάρμακα που διαθέτουν ιδιότητες ανταγωνισμού των υποδοχέων της ντοπαμίνης έχουν σχετιστεί με την επαγωγή βραδυκινησίας, η οποία χαρακτηρίζεται από ρυθμικές, ακούσιες κινήσεις, κυρίως της γλώσσας και/ή του προσώπου. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα βραδυκινησίας, μπορεί να χρειαστεί η διακοπή όλων των αντιψυχωσικών, περιλαμβανομένου και του INVEGA.

Υπεργλυκαιμία

Σπάνιες περιπτώσεις ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη γλυκόζη, π.χ. αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος, έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές με το INVEGA. Όπως συμβαίνει και με τα άλλα αντιψυχωσικά, συνιστάται η κατάλληλη κλινική παρακολούθηση σε διαβητικούς ασθενείς και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη.

Ορθοστατική υπόταση

Η παλιπεριδόνη μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση σε μερικούς ασθενείς εξαιτίας της ανασταλτικής της δράσης στους α- υποδοχείς. Με βάση συγκεντρωτικά δεδομένα από τις τρεις, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διάρκειας 6 εβδομάδων, σταθερής δόσης κλινικές δοκιμές με INVEGA (3, 6, 9 και 12 mg), η ορθοστατική υπόταση αναφέρθηκε στο 2.5% των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με INVEGA, συγκριτικά με το 0.8% των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Το INVEGA πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα ή ισχαιμία μυοκαρδίου, διαταραχές της αγωγιμότητας), διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, ή καταστάσεις που προδιαθέτουν τον ασθενή σε υπόταση (π.χ. αφυδάτωση και υποογκαιμία).

Επιληπτικοί σπασμοί

Το INVEGA πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών σπασμών ή άλλων καταστάσεων που ελαττώνουν δυναμικά τον ουδό των σπασμών.

Ενδεχόμενη εντερική απόφραξη του γαστρεντερικού σωλήνα

Επειδή τα δισκία του INVEGA δεν παραμορφώνονται και δεν αλλάζουν σημαντικά σχήμα όταν βρεθούν εντός του γαστρεντερικού σωλήνα, το INVEGA δεν πρέπει κανονικά να χορηγείται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα σοβαρή γαστρεντερική στένωση (παθολογική ή ιατρογενή) ή σε ασθενείς με δυσφαγία ή σημαντική δυσχέρεια κατά την κατάποση δισκίων. Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές αποφρακτικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με γνωστές στενώσεις σε συνδυασμό με πρόσληψη φαρμάκων σε μη παραμορφούμενες μορφές ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Εξαιτίας του σχεδιασμού της φαρμακοτεχνικής μορφής ελεγχόμενης αποδέσμευσης, το INVEGA πρέπει να χορηγείται μόνο σε ασθενείς που είναι σε θέση να καταπίνουν ολόκληρο το δισκίο.

Καταστάσεις με ελάττωση του χρόνου μετάβασης από το γαστρεντερικό σωλήνα

Καταστάσεις που οδηγούν σε βράχυνση του χρόνου μετάβασης από το γαστρεντερικό σωλήνα, π.χ. νοσήματα που συνοδεύονται από χρόνια σοβαρή διάρροια, μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένη απορρόφηση της παλιπεριδόνης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι συγκεντρώσεις της παλιπεριδόνης στο πλάσμα είναι αυξημένες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και, επομένως, μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης σε μερικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2 και 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 10 ml/min. Η παλιπεριδόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 10 ml/min.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (τάξη C κατά Child- Pugh). Συνιστάται προσοχή εάν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί παλιπεριδόνη σε τέτοιους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια

Το INVEGA δεν έχει μελετηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια. Ωστόσο μέχρι τα δεδομένα αποδειχτούν διαφορετικά, η εμπειρία από τη ρισπεριδόνη θεωρείται ότι ισχύει επίσης για την παλιπεριδόνη.

Συνολική θνησιμότητα

Σε μια μετα-ανάλυση 17 ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών, οι ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια που έλαβαν θεραπεία με άλλα άτυπα αντιψυχωσικά, περιλαμβανομένης της ρισπεριδόνης, της αριπιπραζόλης, της ολανζαπίνης και της κουετιαπίνης, εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο

θνησιμότητας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Μεταξύ αυτών που ακολούθησαν αγωγή με ρισπεριδόνη, η θνησιμότητα ήταν 4% σε σύγκριση με 3,1% για το εικονικό φάρμακο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες από διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου

Ένας περίπου τριπλάσια αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών από διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου έχει παρατηρηθεί σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές στον πληθυσμό ασθενών με άνοια με μερικά άτυπα αντιψυχωσικά, περιλαμβανομένης της ρισπεριδόνης, της αριπιπραζόλης και της ολανζαπίνης. Ο μηχανισμός για αυτό τον αυξημένο κίνδυνο δεν είναι γνωστός. Το INVEGA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια οι οποίοι έχουν παράγοντες κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Νόσος Parkinson και άνοια με σωματία Lewy

Οι ιατροί πρέπει να αξιολογούν τους κινδύνους έναντι των οφελών όταν χορηγούν αντιψυχωσικά φάρμακα, περιλαμβανομένου και του INVEGA, σε ασθενείς με Νόσο του Parkinson ή Άνοια με σωματία Lewy (DLB), αφού και οι δύο πληθυσμοί ασθενών μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης Νευροληπτικού Κακοήθους Συνδρόμου, καθώς και να εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία στα αντιψυχωσικά. Οι εκδηλώσεις αυτής της αυξημένης ευαισθησίας μπορεί να περιλαμβάνουν σύγχυση, θόλωση της συνείδησης, αστάθεια θέσης του σώματος με συχνές πτώσεις, επιπρόσθετα των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων.

Πριαπισμός

Τα φάρμακα με ανασταλτική δράση στους α-αδρενεργικούς υποδοχείς έχουν αναφερθεί ότι προκαλούν πριαπισμό. Μολονότι δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πριαπισμού στις κλινικές δοκιμές του INVEGA, η παλιπεριδόνη εμφανίζει αυτή τη φαρμακολογική δράση και για το λόγο αυτό μπορεί να σχετίζεται με αυτό τον κίνδυνο.

Ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος

Η παρεμβολή στην ικανότητα του σώματος να ελαττώνει την κεντρική του θερμοκρασία του έχει αποδοθεί σε αντιψυχωσικά φάρμακα. Συνιστάται η κατάλληλη προσοχή κατά τη χορήγηση του INVEGA σε ασθενείς που αναμένεται να εμπλακούν σε καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να συμβάλλουν σε αύξηση της κεντρικής θερμοκρασίας του σώματος, π.χ. πολύ έντονη σωματική άσκηση, έκθεση σε πολύ υψηλές θερμοκρασίες, συγχορήγηση φαρμάκων με αντιχολινεργική δράση, ή αφυδάτωση.

Αντιεμετική δράση

Κατά τις προκλινικές μελέτες της παλιπεριδόνης παρατηρήθηκε μια αντιεμετική δράση. Η δράση αυτή, εφόσον εμφανίζεται στον άνθρωπο, μπορεί να καλύψει τα σημεία και συμπτώματα της υπερδοσολογίας με ορισμένα φάρμακα ή ορισμένων καταστάσεων όπως η εντερική απόφραξη, το σύνδρομο Reye και ο όγκος του εγκεφάλου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του INVEGA μαζί με φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, όπως π.χ. τα αντιαρρυθμικά τάξης IA (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) και τα αντιαρρυθμικά τάξης III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη), μερικά αντιϊσταμινικά, μερικά άλλα αντιψυχωσικά και ορισμένα ανθελονοσιακά (π.χ. μεφλοκίνη).

Πιθανότητα του INVEGA να επηρεάζει άλλα φάρμακα

Η παλιπεριδόνη δεν αναμένεται να προκαλέσει κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με φάρμακα, τα οποία μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Δεδομένων των κύριων δράσεων της παλιπεριδόνης στο ΚΝΣ (βλέπε παράγραφο 4.8), το INVEGA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με άλλα κεντρικώς δρώντα φάρμακα π.χ. αγχολυτικά, τα περισσότερα αντιψυχωσικά, υπνωτικά, οπιοειδή, κ.λπ. ή με αλκοόλ.

Η παλιπεριδόνη μπορεί να ανταγωνίζεται τη δράση της λεβοντόπα και άλλων αγωνιστών της

ντοπαμίνης. Εφόσον ο συνδυασμός αυτός θεωρείται απαραίτητος, ειδικά σε νόσο του Parkinson τελικού σταδίου, πρέπει να χορηγείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση κάθε φαρμάκου.

Εξαιτίας της πιθανότητας πρόκλησης ορθοστατικής υπότασης (βλέπε παράγραφο 4.4), μπορεί να παρατηρηθεί αθροιστική δράση όταν το INVEGA χορηγείται μαζί με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες που έχουν αυτή την πιθανή δράση π.χ. άλλα αντιψυχωσικά, τρικυκλικά.

Συνιστάται προσοχή εάν η παλιπεριδόνη συνδυάζεται με άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι ελαττώνουν τον ουδό των σπασμών (π.χ. φαινοθειαζίνες ή βουτυροφαινόνες, τρικυκλικά ή εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs), τραμαδόλη, μεφλοκίνη, κ.λπ.).

Πιθανότητα άλλων φαρμάκων να επηρεάζουν το INVEGA

In vitro μελέτες έδειξαν ότι τα ένζυμα του κυτοχρώματος CYP2D6 και CYP3A4 μπορεί να συμμετέχουν ελάχιστα στο μεταβολισμό της παλιπεριδόνης, δεν υπάρχουν όμως ενδείξεις, ούτε *in vitro* ούτε *in vivo*, ότι τα ισοένζυμα αυτά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της παλιπεριδόνης. Η συγχορήγηση του INVEGA μαζί με παροξετίνη, έναν ισχυρό αναστολέα του CYP2D6, δεν έδειξε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της παλιπεριδόνης.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το χρόνο μετάβασης από το γαστρεντερικό σύστημα μπορεί να επηρεάσουν την απορρόφηση της παλιπεριδόνης, π.χ. η μετοκλοπραμίδη.

Ταυτόχρονη χορήγηση του INVEGA με ρισπεριδόνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση του INVEGA με από του στόματος χορηγούμενη ρισπεριδόνη δε συνιστάται καθώς η παλιπεριδόνη είναι ο δραστικός μεταβολίτης της ρισπεριδόνης και ο συνδυασμός των δύο μπορεί να οδηγήσει σε αθροιστική έκθεση στην παλιπεριδόνη.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της παλιπεριδόνης κατά τη διάρκεια της κύησης. Η παλιπεριδόνη δεν ήταν τερατογόνος σε μελέτες σε ζώα, παρατηρήθηκαν όμως άλλες μορφές τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας (βλέπε παράγραφο 5.3). Η χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων κατά το τελευταίο τρίμηνο της κύησης έχει οδηγήσει σε μακροπρόθεσμες, αλλά αναστρέψιμες νευρολογικές διαταραχές εξωπυραμιδικού τύπου στο νεογνό. Το INVEGA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός αν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν καταστεί απαραίτητη η διακοπή κατά τη διάρκεια της κύησης, αυτή δεν πρέπει να γίνει απότομα.

Η παλιπεριδόνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε τέτοιο βαθμό ώστε είναι πολύ πιθανές οι επιδράσεις στο θηλάζον βρέφος όταν χορηγούνται θεραπευτικές δόσεις σε θηλάζουσες γυναίκες. Το INVEGA δεν πρέπει να χορηγείται κατά την περίοδο του θηλασμού.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η παλιπεριδόνη μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών, εξαιτίας των πιθανών επιδράσεων στο νευρικό σύστημα και στην όραση (βλέπε παράγραφο 4.8). Επομένως, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην οδηγούν ή να μην χειρίζονται μηχανές, μέχρι να γίνει γνωστή η ευαισθησία του κάθε ατόμου στο INVEGA.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ΑΕΦ) στις κλινικές δοκιμές ήταν κεφαλαλγία, ταχυκαρδία, ακαθησία, φλεβοκομβική ταχυκαρδία, εξωπυραμιδική διαταραχή, υπνηλία, ζάλη, καταστολή, τρόμος, υπέρταση, δυστονία, ορθοστατική υπόταση και ξηροστομία.

Οι ΑΕΦ που φάνηκε να είναι δόσοεξαρτώμενες, περιλάμβαναν αύξηση σωματικού βάρους, κεφαλαλγία, υπερέκκριση σιέλου, εμέτους, δυσκινησία, ακαθησία, δυστονία, εξωπυραμιδική διαταραχή, υπέρταση και Παρκινσονισμό.

INVEGA 3, 6, 9, 12 mg - θεραπεία της ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑΣ
Ψυχίατρος, Θεόδωρος Δασκαλόπουλος - <http://psi-gr.tripod.com>

Ακολουθούν όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που αναφέρθηκαν κατά τις κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με INVEGA. Χρησιμοποιούνται οι ακόλουθοι όροι και συχνότητες: *πολύ συχνές* ($\geq 1/10$), *συχνές* ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), *όχι συχνές* ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), *σπάνιες* ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$) και *πολύ σπάνιες* ($< 1/10.000$).

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητη Ενέργεια Φαρμάκου		
	Συχνότητα		
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές			Εφιάλτης
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ακαθησία, Ζάλη, Δυστονία, Εξωπυραμιδική διαταραχή, Υπέρταση, Παρκινσονισμός, Καταστολή, Υπνηλία, Τρόμος	Ζάλη θέσης, Δυσκινησία, Σπασμός γενικευμένης επιληψίας, Συγκοπή
Οφθαλμικές διαταραχές			Κίνηση των οφθαλμών
Καρδιακές διαταραχές		Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 1 ^{ου} βαθμού, Βραδυκαρδία, Σκελικός αποκλεισμός, Φλεβοκομβική ταχυκαρδία, Ταχυκαρδία	Αίσθημα παλμών, Φλεβοκομβική αρρυθμία
Αγγειακές διαταραχές		Ορθοστατική υπόταση	Υπόταση, Ισχαιμία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Ξηροστομία, Υπερέκκριση σιέλου, Έμετος	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών			Μυϊκή ακαμψία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Αμηνόρροια, Έκκριση μαστού, Στυτική δυσλειτουργία, Γαλακτόρροια, Γυναικομαστία, Έμμηнос ρύση ακανόνιστη
Γενικές διαταραχές		Εξασθένιση, Κόπωση	Οίδημα
Έρευνες		Αυξημένο σωματικό βάρος	Ηλεκτροκαρδιογράφημα μη φυσιολογικό

Η παλιπεριδόνη είναι ένας ενεργός μεταβολίτης της ρισπεριδόνης. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι μια λίστα των πρόσθετων ΑΕΦ που έχουν αναφερθεί με τη ρισπεριδόνη.

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος

Ανεπιθύμητη Ενέργεια

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Δερματίτιδα από ακάρεα, Βρογχίτιδα, Βρογχοπνευμονία, Κυτταρίτιδα, Κυστίτιδα, Λοίμωξη του ωτός, Λοίμωξη του οφθαλμού, Γρίπη, Εντοπισμένη λοίμωξη, Ρινοφαρυγγίτιδα, Ονυχομυκητίαση, Μέση ωτίτιδα, Χρόνια μέση ωτίτιδα, Φαρυγγίτιδα, Πνευμονία, Λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, Ρινίτιδα, Κολπίτιδα, Αμυγδαλίτιδα, Τραχειοβρογχίτιδα, Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, Ουρολοιμώξη, Ιογενής λοίμωξη
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία, Κοκκιοκυτταροπενία, Ουδετεροπενία, Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία σε φάρμακο, Υπερευαισθησία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Υπερπρολακτιναίμια, Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία, Μειωμένη όρεξη, Διαβητική κετοξέωση, Πολυδιψία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Διέγερση, Ανοργασμία, Άγχος, Αμβλύ συναίσθημα, Συγχυτική κατάσταση, Αϋπνία, Γενετήσια ορμή μειωμένη, Νωθρότητα, Μανία, Αϋπνία κατά τη μέση του ύπνου, Νευρική κούραση, Ανησυχία, Διαταραχή ύπνου
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ακίνησια, Διαταραχή ισορροπίας, Βραδυκινησία, Εγκεφαλική ισχαιμία, Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, Διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, Ακαμψία με σημείο οδοντωτού τροχού, Επιληπτικός σπασμός, Μη φυσιολογικός συντονισμός, Επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, Διαβητικό κώμα, Διαταραχή στην προσοχή, Ακούσια εκροή σιέλου από το στόμα, Δυσarthρία, Υπερβολικός ύπνος, Υπαισθησία, Υποκινησία, Λήθαργος, Απώλεια συνείδησης, Καθλωμένο προσωπείο, Διαταραχή κίνησης, Μυϊκές συσπάσεις ακούσιες, Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο, Παρκινσονικός τρόμος ηρεμίας, Διαταραχή του λόγου, Βραδυκινησία, Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, Μη ανταπόκριση σε ερεθίσματα
Οφθαλμικές διαταραχές	Επιπεφυκίτιδα, Ξηροφθαλμία, Οφθαλμικό έκκριμα, Συστροφή του οφθαλμικού βολβού, Οίδημα του οφθαλμού, Εφελκίδα του χείλους του βλεφάρου, Οίδημα βλεφάρου, Γλαύκωμα, Δακρύρροια αυξημένη, Υπεραίμια του οφθαλμού, Φωτοφοβία, Όραση θαμπή, Οπτική οξύτητα μειωμένη
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Ωταλγία, Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	Κολπική μαρμαρυγή, Κολποκοιλιακός αποκλεισμός
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας, Δυσφωνία, Δύσπνοια, Επίσταξη, Υπεραερισμός, Ρινική συμφόρηση, Ρινικό οίδημα, Φαρυγγολαρυγγικό άλγος, Πνευμονία από εισρόφηση, Παραγωγικός βήχας, Πνευμονική συμφόρηση, Ρόγχοι, Διαταραχή αναπνευστικού συστήματος, Συμφόρηση αναπνευστικής οδού, Ρινόρροια, Συμφόρηση κόλπων του προσώπου, Σύνδρομο άπνοιας κατά τον ύπνο, Συριγμός
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Κοιλιακή δυσφορία, Κοιλιακό άλγος, Ξηροστομία, Χειλίτιδα, Δυσκοιλιότητα, Διάρροια, Δυσπεψία, Δυσφαγία, Ακράτεια κοπράνων, Κόπρωμα, Γαστρίτιδα, Εντερική απόφραξη, Οίδημα χειλών, Ναυτία, Δυσφορία του στομάχου
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ίκτερος

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ακμή, Αγγειονευρωτικό οίδημα, Πιτυρίδα, Ξηροδερμία, Ερύθημα, Υπερκεράτωση, Κνησμός, Εξάνθημα, Εξάνθημα ερυθρηματώδες, Εξάνθημα γενικευμένο, Εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, Εξάνθημα βλατιδώδες, Σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, Δυσχρωματισμός δέρματος, Διαταραχή δέρματος, Βλάβη δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, Οσφαλγία, Δυσκαμψία άρθρωσης, Μυϊκοί σπασμοί, Μυϊκές δεσμιδώσεις, Μυϊκή αδυναμία, Μυοσκελετικός πόνος του θώρακα, Μυοσκελετική δυσκαμψία, Μυαλγία, Αυχέναλγία, Αλγος στα άκρα, Στάση σώματος μη φυσιολογική, Ραβδομύδλυση, Ραιβόκρανο
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Δυσουρία, Ενούρηση, Συχνουρία, Ακράτεια ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Διόγκωση μαστού, Διαταραχές εκσπερμάτισης, Αποτυχία εκσπερμάτισης, Διαταραχές εμμήνου ρύσης, Πριαπισμός, Παλίνδρομη εκσπερμάτιση, Σεξουαλική δυσλειτουργία, Κολπικό έκκριμα
Γενικές διαταραχές	Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου, Θωρακική δυσφορία, Θωρακικό άλγος, Ρίγη, Δυσφορία, Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου, Οίδημα προσώπου, Αίσθηση μη φυσιολογική, Βάδισμα Ανώμαλο, Γενικευμένο οίδημα, Γριπώδης συνδρομή, Αίσθημα κακουχίας, Περιφερικό οίδημα, Περιφερική ψυχρότητα, Οίδημα με εντόπωμα, Πυρεξία, Νωθρότητα, Δίψα
Έρευνες	Αμινοτρασφεράση της αλανίνης αυξημένη, Ασπартική αμινοτρασφεράση αυξημένη, Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη, Γλυκόζη αίματος αυξημένη, Αρτηριακή πίεση μειωμένη, Προλακτίνη αίματος αυξημένη, Θερμοκρασία σώματος μειωμένη, Θερμοκρασία σώματος αυξημένη, Ηλεκτροκαρδιογράφημα με διάστημα QT παρατεταμένο, Αριθμός ηωσινοφίλων αυξημένος, Αιματοκρίτης μειωμένος, Αιμοσφαιρίνη μειωμένη, Καρδιακή συχνότητα αυξημένη, Τρανσαμινάσες αυξημένες, Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος

Ηλικιωμένοι

Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε ηλικιωμένους ασθενείς με σχιζοφρένεια, το προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο με αυτό που διαπιστώθηκε σε μη ηλικιωμένους ασθενείς. Το INVEGA δεν έχει μελετηθεί σε ηλικιωμένους με άνοια. Σε κλινικές δοκιμές με ορισμένα άλλα άτυπα αντιψυχωσικά έχουν αναφερθεί αυξημένοι κίνδυνοι θανάτου και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (βλέπε παράγραφο 4.4).

Περιπτώσεις Ιδιαίτερου ενδιαφέροντος για την κατηγορία

Εξωπυραμιδικά Συμπτώματα (EPS). Στις κλινικές δοκιμές δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ του εικονικού φαρμάκου και των δόσεων των 3 και 6 mg του INVEGA. Συσχέτιση της δόσης με τα EPS παρατηρήθηκε για τις δύο υψηλότερες δόσεις του INVEGA (9 και 12 mg). Τα EPS περιλάμβαναν μια συγκεντρωτική ανάλυση των ακόλουθων όρων: δυσκινησία, δυστονία, υπερκινησία, Παρκινσονισμός και τρόμος.

Αύξηση σωματικού βάρους: Στις κλινικές δοκιμές, συγκρίθηκαν τα ποσοστά των ασθενών που πληρούσαν το κριτήριο αύξησης βάρους κατά $\geq 7\%$ του σωματικού βάρους αποκαλύπτοντας μια παρόμοια συχνότητα εμφάνισης αύξησης βάρους για το INVEGA 3 mg και 6 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και μια μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αύξησης βάρους για το INVEGA 9 mg και 12 mg.

Εργαστηριακές εξετάσεις: Προλακτίνη ορού. Στις κλινικές δοκιμές παρατηρήθηκαν μεσαίες αυξήσεις της προλακτίνης στον ορό με το INVEGA στο 67% των ασθενών, ωστόσο, δυνητικά σχετιζόμενες με την προλακτίνη ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. αμηνόρροια, γαλακτόρροια, γυναικομαστία) αναφέρθηκαν συνολικά στο 2% των ασθενών. Οι μέγιστες μέσες αυξήσεις των επιπέδων της

προλακτίνης στον ορό παρατηρήθηκαν γενικά κατά την Ημέρα 15 της θεραπείας, παρέμειναν όμως πάνω από τα επίπεδα κατά την έναρξη μέχρι το καταληκτικό σημείο της μελέτης.

Δράσεις της κατηγορίας

Παράταση του διαστήματος QT, κοιλιακή αρρυθμία (κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία), αιφνίδιος θάνατος άγνωστης αιτιολογίας, καρδιακή ανακοπή και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes) μπορεί να συμβούν με αντιψυχωσικά.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε γενικές γραμμές, τα αναμενόμενα σημεία και συμπτώματα είναι αυτά που προκύπτουν από την υπερβολική έκφραση των γνωστών φαρμακολογικών ιδιοτήτων της παλιπεριδόνης, δηλαδή υπνηλία και καταστολή, ταχυκαρδία και υπόταση, παράταση του διαστήματος QT, και εξωπυραμидικά συμπτώματα. Στην περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα ταυτόχρονης λήψης πολλών φαρμάκων.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η φύση της παρατεταμένης αποδέσμευσης του προϊόντος όταν εκτιμώνται οι θεραπευτικές ανάγκες και η ανάρρωση. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την παλιπεριδόνη. Εφαρμόζονται μόνο γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Εξασφαλίζεται και διατηρείται βατός αεραγωγός και εξασφαλίζεται επαρκής οξυγόνωση και αερισμός. Πρέπει να αρχίσει άμεσα καρδιαγγειακή παρακολούθηση και πρέπει να περιλαμβάνει συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση για πιθανές αρρυθμίες. Η υπόταση και η κυκλοφορική καταπληξία πρέπει να αντιμετωπίζονται με τα κατάλληλα μέτρα, όπως η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και/ή συμπαθητικομιμητικών φαρμάκων. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πλύση στομάχου (μετά από διασωλήνωση εφόσον ο ασθενής έχει απώλεια συνείδησης) και η χορήγηση ενεργού άνθρακα μαζί με καθαρτικό. Σε περίπτωση σοβαρών εξωπυραμидικών συμπτωμάτων πρέπει να χορηγηθούν αντιχολινεργικοί παράγοντες. Η στενή επίβλεψη και παρακολούθηση πρέπει να συνεχιστούν μέχρι να αναρρώσει ο ασθενής.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακολογική κατηγορία: Άλλα αντιψυχωσικά, κωδικός ATC: N05AX13

Το INVEGA περιέχει ένα ρακεμικό μείγμα (+) και (-) παλιπεριδόνης.

Μηχανισμός δράσης

Η παλιπεριδόνη είναι ένας εκλεκτικός παράγοντας που αποκλείει τις μονοαμινεργικές δράσεις, οι φαρμακολογικές ιδιότητες του οποίου είναι διαφορετικές από αυτές των παραδοσιακών νευροληπτικών. Η παλιπεριδόνη συνδέεται ισχυρά με τους σεροτονινεργικούς 5-HT₂ και τους ντοπαμινεργικούς D₂- υποδοχείς. Η παλιπεριδόνη επίσης αποκλείει τους άλφα₁- αδρενεργικούς υποδοχείς και, σε ελαφρά μικρότερο βαθμό, τους H₁- ισταμινεργικούς και τους άλφα₂-αδρενεργικούς υποδοχείς. Η φαρμακολογική δράση των (+) και (-) εναντιομερών της παλιπεριδόνης είναι ποιοτικά και ποσοτικά παρόμοια.

Η παλιπεριδόνη δε δεσμεύεται σε χολινεργικούς υποδοχείς. Παρόλο που η παλιπεριδόνη είναι ένας ισχυρός D₂- ανταγωνιστής, που θεωρείται ότι ανακουφίζει τα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας, προκαλεί σε μικρότερο βαθμό καταληψία και μείωση των κινητικών λειτουργιών από ότι τα παραδοσιακά νευροληπτικά. Ο έντονος ανταγωνισμός της σεροτονίνης σε κεντρικό επίπεδο μπορεί να ελαττώνει την τάση της παλιπεριδόνης να προκαλεί εξωπυραμидικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Φαρμακοδυναμικές δράσεις

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του INVEGA αποδείχθηκε σε τρεις πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλές κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 εβδομάδων, σε άτομα που πληρούσαν τα κριτήρια του DSM-IV για τη σχιζοφρένεια. Οι δόσεις του INVEGA, οι οποίες ποίκιλαν μεταξύ των τριών μελετών, κυμαίνονταν από 3 έως 15 mg μια φορά την ημέρα. Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μείωση στη συνολική βαθμολογία της κλίμακας PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), όπως φαίνεται στον ακόλουθο πίνακα. Όλες οι υπό εξέταση δόσεις του INVEGA διαφοροποιήθηκαν από το εικονικό φάρμακο την ημέρα 4 ($p < 0,05$). Τα προκαθορισμένα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλάμβαναν την κλίμακα Personal and Social Performance (PSP) και την κλίμακα Clinical Global Impression- Severity (CGI- S). Και στις τρεις μελέτες, το INVEGA αποδείχθηκε ανώτερο του εικονικού φαρμάκου τόσο στην PSP όσο και στην CGI- S.

Συνολική βαθμολογία στην κλίμακα Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)- Μεταβολή από την Έναρξη μέχρι το Τελικό Σημείο- LOCF για τις μελέτες R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, και R076477-SCH-305: Ομάδα Πρόθεσης-για-Θεραπεία ανάλυσης

	Εικονικό φάρμακο	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
R076477-SCH-303	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Μέση μεταβολή (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
P-value (έναντι Εικονικού φαρμάκου)			<0,001	<0,001	<0,001
Διαφορά Μέσων Ελαχίστων Τετραγώνων (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
R076477-SCH-304	(N=105)		(N=111)		(N=111)
Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη (SD)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Μέση μεταβολή (SD)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
P-value (έναντι Εικονικού φαρμάκου)			0,006		<0,001
Διαφορά Μέσων Ελαχίστων Τετραγώνων (SE)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
R076477-SCH-305	(N=120)	(N=123)		(N=123)	
Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη (SD)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Μέση μεταβολή (SD)	-2,8 (20,89)	- 15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
P-value (έναντι Εικονικού φαρμάκου)		<0,001		<0,001	
Διαφορά Μέσων Ελαχίστων Τετραγώνων (SE)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

Σημείωση: Η αρνητική μεταβολή στη βαθμολογία είναι ενδεικτική βελτίωσης. Και για τις τρεις μελέτες, περιλήφθηκε ένας ενεργός παράγοντας σύγκρισης (ολανζαπίνη σε δόση 10 mg). LOCF= Last Observation Carried Forward (Προώθηση τελευταίας παρατήρησης). Χρησιμοποιήθηκε η έκδοση 1-7

της PANSS. Στη μελέτη R076477-SCH-305 περιλήφθηκε και η δόση των 15 mg, τα αποτελέσματα όμως από αυτήν δεν παρουσιάζονται εδώ, καθότι υπερβαίνει τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 12 mg.

Σε μια μακροχρόνια κλινική δοκιμή, η οποία σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της διατήρησης του αποτελέσματος, το INVEGA αποδείχθηκε σημαντικά πιο αποτελεσματικό από το εικονικό φάρμακο στη διατήρηση του ελέγχου των συμπτωμάτων και στην καθυστέρηση της υποτροπής της σχιζοφρένειας. Αφού αρχικά είχαν λάβει θεραπεία για ένα οξύ επεισόδιο για 6 εβδομάδες και παρέμειναν σταθεροί για 8 εβδομάδες ακόμη με το INVEGA (σε δόσεις που κυμαίνονταν από 3 έως 15 mg μία φορά την ημέρα), οι ασθενείς στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν κατά διπλά τυφλό τρόπο για να συνεχίσουν τη θεραπεία είτε με INVEGA είτε με εικονικό φάρμακο, ωστόσο εμφάνιζαν υποτροπή των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας. Η δοκιμή τερματίστηκε πρόωρα για λόγους αποτελεσματικότητας, αφού φάνηκε ότι απαιτούνταν σημαντικά μεγαλύτερος χρόνος μέχρι την υποτροπή σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με το INVEGA συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ($p=0.0053$).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της παλιπεριδόνης, μετά από χορήγηση του INVEGA, είναι ανάλογη της δόσης, εντός του κλινικά συνιστώμενου δοσολογικού εύρους (3 έως 12 mg).

Απορρόφηση

Μετά από την εφάπαξ χορήγηση, το INVEGA εμφανίζει ένα σταδιακά αυξανόμενο ρυθμό απελευθέρωσης, οδηγώντας σε μια σταθερή αύξηση των επιπέδων πλάσματος της παλιπεριδόνης μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος (C_{max}) περίπου στις 24 ώρες από τη χορήγηση. Με την εφάπαξ καθημερινή χορήγηση του INVEGA, σταθερά επίπεδα πλάσματος της παλιπεριδόνης επιτυγχάνονται μετά από 4- 5 ημέρες από την έναρξη της χορήγησης στους περισσότερους ασθενείς.

Η παλιπεριδόνη είναι ο ενεργός μεταβολίτης της ρισπεριδόνης. Τα χαρακτηριστικά της απελευθέρωσης του INVEGA έχουν ως αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση των διακυμάνσεων μεταξύ μέγιστης- ελάχιστης συγκέντρωσης, συγκριτικά με αυτά που παρατηρούνται με την άμεση απελευθέρωση ρισπεριδόνης (δείκτης διακύμανσης 38% έναντι 125%).

Η απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της παλιπεριδόνης μετά από τη χορήγηση του INVEGA είναι 28% (90% CI των 23%-33%).

Η χορήγηση των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης της παλιπεριδόνης μαζί με ένα τυπικό γεύμα πλούσιο σε λίπη/πλούσιο σε θερμίδες αυξάνει τη C_{max} και την AUC της παλιπεριδόνης κατά 50 -60% σε σχέση με τη χορήγησή της σε κατάσταση νηστείας.

Κατανομή

Η παλιπεριδόνη κατανέμεται ταχέως. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής είναι 487 λίτρα. Η παλιπεριδόνη συνδέεται με τις πρωτεΐνες πλάσματος κατά 74%. Συνδέεται κυρίως με την α_1 - όξινη γλυκοπρωτεΐνη και τη λευκοματίνη.

Βιομετατροπή και Απομάκρυνση

Μία εβδομάδα μετά την εφάπαξ χορήγηση από του στόματος 1 mg άμεσης αποδέσμευσης ^{14}C -παλιπεριδόνης, το 59% της δόσης απεκκρίθηκε αναλλοίωτο στα ούρα, δείχνοντας ότι η παλιπεριδόνη δε μεταβολίζεται εκτενώς από το ήπαρ. Περίπου το 80% του χορηγούμενου ραδιοσημασμένου φαρμάκου ανακτήθηκε στα ούρα και το 11% στα κόπρανα. Τέσσερις μεταβολικές οδοί έχουν αναγνωριστεί *in vivo*, καμία από τις οποίες δεν αντιστοιχούσε σε περισσότερο από 6.5% της δόσης: αποακυλίωση, υδροξυλίωση, αφυδρογόνωση και εκτομή της βενζισοξαζόλης. Μολονότι οι *in vitro* μελέτες έδειξαν κάποια συμμετοχή του CYP2D6 και του CYP3A4 στο μεταβολισμό της παλιπεριδόνης, δεν υπάρχουν αποδείξεις *in vivo* ότι τα ισόενζυμα αυτά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της παλιπεριδόνης. Οι αναλύσεις της φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό δεν έδειξαν κάποια ορατή διαφορά στη φαινόμενη κάθαρση της παλιπεριδόνης, μετά από χορήγηση του INVEGA, μεταξύ των ατόμων που μεταβολίζουν εκτενώς και αυτών που μεταβολίζουν φτωχά τα

υποστρώματα του ενζύμου CYP2D6. *In vitro* μελέτες με ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμιακά ένζυμα έδειξαν ότι η παλιπεριδόνη δεν αναστέλλει σημαντικά το μεταβολισμό φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450, περιλαμβανομένων των CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 και CYP3A5. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την οριστική απέκκριση της παλιπεριδόνης είναι περίπου 23 ώρες.

In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι η παλιπεριδόνη είναι ένα υπόστρωμα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης και ένας ασθενής αναστολέας της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης σε υψηλές συγκεντρώσεις. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα *in vivo* δεδομένα και η κλινική συσχέτιση είναι άγνωστη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η παλιπεριδόνη δε μεταβολίζεται εκτενώς από το ήπαρ. Σε μια μελέτη με ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (τάξη Β κατά Child- Pugh), οι συγκεντρώσεις πλάσματος της ελεύθερης παλιπεριδόνης ήταν παρόμοιες με αυτές υγιών ατόμων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (τάξη C κατά Child- Pugh).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η απέκκριση της παλιπεριδόνης ελαττώνεται καθώς μειώνεται η νεφρική λειτουργία. Η ολική κάθαρση της παλιπεριδόνης ήταν μειωμένη κατά 32% σε ασθενείς με ήπια (CrCl = 50 έως < 80 ml/min), κατά 64% με μέτρια (CrCl = 30 έως < 50 ml/min) και κατά 71% με σοβαρή (CrCl < 30 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία. Ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής απομάκρυνσης της παλιπεριδόνης ήταν 24, 40 και 51 ώρες σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, συγκριτικά με τις 23 ώρες σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl ≥ 80 ml/min).

Ηλικιωμένοι

Δεδομένα από μια μελέτη φαρμακοκινητικής σε ηλικιωμένα άτομα (≥ 65 ετών, n = 26) έδειξαν ότι η φαινόμενη κάθαρση στη σταθεροποιημένη κατάσταση της παλιπεριδόνης μετά από χορήγηση του INVEGA ήταν 20% χαμηλότερη σε σχέση με αυτή ενηλίκων ατόμων (18- 45 ετών, n = 28). Ωστόσο, δεν υπήρχε διακριτή επίδραση της ηλικίας στην ανάλυση φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό σχιζοφρενών ασθενών, μετά από διόρθωση για τις σχετιζόμενες με την ηλικία μειώσεις της κάθαρσης κρεατινίνης.

Φυλή

Η ανάλυση της φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό δεν ανέδειξε σχετικές με τη φυλή διαφορές στη φαρμακοκινητική της παλιπεριδόνης μετά από τη χορήγηση του INVEGA.

Φύλο

Η φαινομενική κάθαρση της παλιπεριδόνης μετά από χορήγηση του INVEGA είναι περίπου 19% χαμηλότερη στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες. Η διαφορά αυτή οφείλεται κατά ένα μεγάλο μέρος στις διαφορές στην χωρίς λίπος σωματική μάζα και στην κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Κάπνισμα

Με βάση *in vitro* μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα ηπατικά ένζυμα, η παλιπεριδόνη δεν αποτελεί υπόστρωμα του ενζύμου CYP1A2, επομένως το κάπνισμα δεν πρέπει να έχει κάποια επίδραση στη φαρμακοκινητική της παλιπεριδόνης. Μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό έδειξε μια ελαφρά μειωμένη έκθεση στην παλιπεριδόνη στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές. Ωστόσο, η διαφορά αυτή δεν είναι πιθανό να έχει κλινική σημασία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων της παλιπεριδόνης σε αρουραίους και σκύλους κατέδειξαν κυρίως φαρμακολογικές επιδράσεις, όπως καταστολή και επαγόμενες από την προλακτίνη επιπτώσεις στους μαζικούς αδένες και στα γεννητικά όργανα. Η παλιπεριδόνη δεν ήταν τερατογόνος στους αρουραίους και στα κουνέλια. Σε μελέτες αναπαραγωγής αρουραίων με ρισπεριδόνη, η οποία μετατρέπεται εκτεταμένα σε παλιπεριδόνη στους αρουραίους και στον άνθρωπο, παρατηρήθηκαν

ανεπιθύμητες επιδράσεις στο βάρος γέννησης και στην επιβίωση των απογόνων. Άλλοι ανταγωνιστές της ντοπαμίνης, όταν χορηγήθηκαν σε κυοφορούντα ζώα, προκάλεσαν αρνητικές επιδράσεις στη μάθηση και στην κινητική ανάπτυξη των απογόνων. Η παλιπεριδόνη δεν ήταν γονοτοξική σε μια σειρά δοκιμασιών. Σε μελέτες καρκινογένεσης με από του στόματος χορήγηση ρισπεριδόνης σε αρουραίους και ποντίκια, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα αδενώματα της υπόφυσης (ποντίκια), στα αδενώματα της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος (αρουραίοι) και στα αδενώματα των μαζικών αδένων (και στα δύο είδη). Οι όγκοι αυτοί μπορεί να αποδοθούν στον παρατεταμένο ανταγωνισμό της ντοπαμίνης στους D2- υποδοχείς και στην υπερπρολακτιναιμία. Η σχέση των ευρημάτων για τους όγκους στα τρωκτικά με τον κίνδυνο παρόμοιων όγκων στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Επικαλυμμένος πυρήνας δισκίου:

Οξείδιο του πολυαιθυλενίου 200K
Νάτριο χλωριούχο
Ποβιδόνη (K29- 32)
Στεατικό οξύ
Βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο E321
Οξείδιο του πολυαιθυλενίου 7000K
Σιδήρου III οξείδιο (ερυθρό) E172
Υδροξυαιθυλοκυτταρίνη
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Κυτταρίνη οξική

Έγχρωμη επικάλυψη:

Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξείδιο E171
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400
Σιδήρου III οξείδιο (κίτρινο) E172
Σιδήρου III οξείδιο (ερυθρό) E172
Κηρός καρναούβης

Μελάνι εκτύπωσης:

Σιδήρου οξείδιο (μέλαν) E172
Προπυλενογλυκόλη
Υπρομελλόζη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φιάλες: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Διατηρείται τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Κυψέλες: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες:

Λευκή, υψηλής πυκνότητας φιάλη από πολυαιθυλένιο (HDPE) με σφραγίδα ασφαλείας και πώμα προστασίας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο. Κάθε φιάλη περιέχει δύο σακίδια του 1 γραμμαρίου με προσροφητική γέλη σιλικόνης (διοξείδιο του πυριτίου) (τα σακίδια αποτελούνται από εγκεκριμένο για τρόφιμα πολυαιθυλένιο).

Οι φιάλες διατίθενται σε συσκευασίες των 30 και των 350 δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Κυψέλες:

- Πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με επίστρωση μεμβράνης πολυχλωρο-τριφθοροαιθυλενίου (PCTFE)/ αλουμινίου.

Διατίθενται σε συσκευασίες των 28, 30, 49, 56 και 98 δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Ή

- Λευκό πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με επίστρωση μεμβράνης πολυχλωρο-τριφθοροαιθυλενίου (PCTFE)/ αλουμινίου.

Διατίθενται σε συσκευασίες των 28, 30, 49, 56 και 98 δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Ή

- Προσανατολισμένο πολυαμίδιο (OPA)- αλουμίνιο με επίστρωση μεμβράνης πολυβινυλοχλωρίδιου (PVC)/ αλουμινίου.

Διατίθενται σε συσκευασίες των 28, 49, 56 και 98 δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Βέλγιο.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

<{HH/MM/EEEE}><{HHμήναςEEEE}>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

INVEGA 9 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 9 mg παλιπεριδόνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

Τριών στρώσεων κυλινδρικού σχήματος επιμήκη ροζ δισκία (σε σχήμα καψακίων) με ανάγλυφη επιγραφή "PAL 9"

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το INVEGA ενδείκνυται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας.

4.4 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες

Το INVEGA προορίζεται για από του στόματος χορήγηση. Η συνιστώμενη δόση του INVEGA είναι 6 mg μία φορά την ημέρα, χορηγούμενο κατά τις πρωινές ώρες. Η χορήγηση του INVEGA πρέπει να τυποποιηθεί σε σχέση με τη λήψη της τροφής (βλέπε παράγραφο 5.2). Ο ασθενής πρέπει να συμβουλευτεί να λαμβάνει πάντα το INVEGA σε κατάσταση νηστείας ή να το λαμβάνει πάντα μαζί με το πρόγευμα και να μην εναλλάσσει τη λήψη του μεταξύ της κατάστασης νηστείας ή της λήψης τροφής. Δεν απαιτείται αρχική δοσολογία τιτλοποίησης. Μερικοί ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από χαμηλότερες ή υψηλότερες δόσεις εντός του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους των 3 έως 12 mg μία φορά την ημέρα. Η προσαρμογή της δοσολογίας, εφόσον ενδείκνυται, πρέπει να πραγματοποιείται μόνο μετά από κλινική επανεκτίμηση.

Τα δισκία του INVEGA πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με τη βοήθεια υγρών και να μη μασώνται, διασπώνται ή εκθλίβονται. Η δραστική ουσία περιέχεται εντός ενός μη απορροφήσιμου περιβλήματος, το οποίο έχει σχεδιαστεί ώστε να απελευθερώνει τη δραστική ουσία με ελεγχόμενο ρυθμό. Το περίβλημα του δισκίου, μαζί με αδιάλυτα συστατικά του πυρήνα, αποβάλλεται από τον οργανισμό. Οι ασθενείς δεν πρέπει να ανησυχήσουν εάν περιστασιακά διαπιστώσουν στα κόπρανά τους κάτι που μοιάζει με δισκίο.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Καθώς το INVEGA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται προσοχή σε τέτοιους ασθενείς.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Για ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 50 έως < 80 ml/min), η αρχική συνιστώμενη δόση είναι 3 mg μία φορά την ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική ανταπόκριση και ανοχή.

Για ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 έως < 50 ml/min), η συνιστώμενη δόση του INVEGA είναι 3 mg μία φορά την ημέρα. Για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 10 έως < 30 ml/min), η συνιστώμενη αρχική δόση του INVEGA είναι 3 mg κάθε δεύτερη ημέρα, η οποία μπορεί να αυξηθεί σε 3 mg μια φορά την ημέρα μετά από κλινική επανεκτίμηση. Καθώς το INVEGA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 10 ml/min, η χρήση του δε συνιστάται σε τέτοιους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι

Οι προτεινόμενες δοσολογίες σε ηλικιωμένους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (≥ 80 ml/min) είναι οι ίδιες όπως και για τους ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, επειδή οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν ελαττωμένη νεφρική λειτουργία, μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δοσολογίας ανάλογα με την κατάσταση της νεφρικής τους λειτουργίας (βλέπε ανωτέρω, Ασθενείς με Νεφρική Δυσλειτουργία). Το INVEGA πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια με παράγοντες κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιά

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του INVEGA σε ασθενείς < 18 ετών δεν έχουν μελετηθεί. Δεν υπάρχει εμπειρία στα παιδιά.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Δε συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας του INVEGA με βάση το φύλο, τη φυλή ή το αν το άτομο καπνίζει ή όχι. (Για τις έγκυες γυναίκες και τις θηλάζουσες μητέρες, βλέπε παράγραφο 4.6).

Αλλαγή σε άλλα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν υπάρχουν συστηματικά συλλεγμένα δεδομένα που να αφορούν ειδικά στην αλλαγή της θεραπείας ασθενών από το INVEGA σε άλλα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα. Εξαιτίας των διαφορετικών φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων ανάμεσα σε αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα, χρειάζεται επίβλεψη από θεράποντα ιατρό όταν η αλλαγή σε άλλο αντιψυχωσικό προϊόν θεωρείται ιατρικά κατάλληλη.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, στη ρισπεριδόνη, ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διάστημα QT

Όπως και με τα άλλα αντιψυχωσικά, απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του INVEGA σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή με οικογενειακό ιστορικό παράτασης του QT, και κατά τη συγχορήγηση του με άλλα φάρμακα που θεωρείται ότι παρατείνουν το διάστημα QT.

Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο

Το Νευροληπτικό Κακόηθες Σύνδρομο (NMS), το οποίο χαρακτηρίζεται από υπερθερμία, μυϊκή ακαμψία, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, μεταβληθείσα συνείδηση και αυξημένα επίπεδα ορού της κρεατινοφωσφοκινάσης, έχει αναφερθεί ότι παρατηρείται με τα αντιψυχωσικά, περιλαμβανομένης και της παλιπεριδόνης. Επιπρόσθετα κλινικά σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν μυσσφαιρινουρία (ραβδομύλυση) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Εάν ένας ασθενής εκδηλώσει σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν την παρουσία NMS, όλα τα αντιψυχωσικά, περιλαμβανομένου και του INVEGA, πρέπει να διακοπούν.

Βραδυκινησία

Τα φάρμακα που διαθέτουν ιδιότητες ανταγωνισμού των υποδοχέων της ντοπαμίνης έχουν σχετιστεί με την επαγωγή βραδυκινησίας, η οποία χαρακτηρίζεται από ρυθμικές, ακούσιες κινήσεις, κυρίως της γλώσσας και/ή του προσώπου. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα βραδυκινησίας, μπορεί να χρειαστεί η διακοπή όλων των αντιψυχωσικών, περιλαμβανομένου και του INVEGA.

Υπεργλυκαιμία

Σπάνιες περιπτώσεις ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη γλυκόζη, π.χ. αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος, έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές με το INVEGA. Όπως συμβαίνει και με τα άλλα αντιψυχωσικά, συνιστάται η κατάλληλη κλινική παρακολούθηση σε διαβητικούς ασθενείς και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη.

Ορθοστατική υπόταση

Η παλιπεριδόνη μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση σε μερικούς ασθενείς εξαιτίας της ανασταλτικής της δράσης στους α- υποδοχείς. Με βάση συγκεντρωτικά δεδομένα από τις τρεις, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διάρκειας 6 εβδομάδων, σταθερής δόσης κλινικές δοκιμές με INVEGA (3, 6, 9 και 12 mg), η ορθοστατική υπόταση αναφέρθηκε στο 2.5% των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με INVEGA, συγκριτικά με το 0.8% των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Το INVEGA πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα ή ισχαιμία μυοκαρδίου, διαταραχές της αγωγιμότητας), διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, ή καταστάσεις που προδιαθέτουν τον ασθενή σε υπόταση (π.χ. αφυδάτωση και υποογκαιμία).

Επιληπτικοί σπασμοί

Το INVEGA πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών σπασμών ή άλλων καταστάσεων που ελαττώνουν δυναμικά τον ουδό των σπασμών.

Ενδεχόμενη εντερική απόφραξη του γαστρεντερικού σωλήνα

Επειδή τα δισκία του INVEGA δεν παραμορφώνονται και δεν αλλάζουν σημαντικά σχήμα όταν βρεθούν εντός του γαστρεντερικού σωλήνα, το INVEGA δεν πρέπει κανονικά να χορηγείται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα σοβαρή γαστρεντερική στένωση (παθολογική ή ιατρογενή) ή σε ασθενείς με δυσφαγία ή σημαντική δυσχέρεια κατά την κατάποση δισκίων. Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές αποφρακτικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με γνωστές στενώσεις σε συνδυασμό με πρόσληψη φαρμάκων σε μη παραμορφούμενες μορφές ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Εξαιτίας του σχεδιασμού της φαρμακοτεχνικής μορφής ελεγχόμενης αποδέσμευσης, το INVEGA πρέπει να χορηγείται μόνο σε ασθενείς που είναι σε θέση να καταπίνουν ολόκληρο το δισκίο.

Καταστάσεις με ελάττωση του χρόνου μετάβασης από το γαστρεντερικό σωλήνα

Καταστάσεις που οδηγούν σε βράχυνση του χρόνου μετάβασης από το γαστρεντερικό σωλήνα, π.χ. νοσήματα που συνοδεύονται από χρόνια σοβαρή διάρροια, μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένη απορρόφηση της παλιπεριδόνης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι συγκεντρώσεις της παλιπεριδόνης στο πλάσμα είναι αυξημένες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και, επομένως, μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης σε μερικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2 και 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 10 ml/min. Η παλιπεριδόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 10 ml/min.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (τάξη C κατά Child- Pugh). Συνιστάται προσοχή εάν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί παλιπεριδόνη σε τέτοιους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια

Το INVEGA δεν έχει μελετηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια. Ωστόσο μέχρι τα δεδομένα αποδειχτούν διαφορετικά, η εμπειρία από τη ρισπεριδόνη θεωρείται ότι ισχύει επίσης για την παλιπεριδόνη.

Συνολική θνησιμότητα

Σε μια μετα-ανάλυση 17 ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών, οι ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια που έλαβαν θεραπεία με άλλα άτυπα αντιψυχωσικά, περιλαμβανομένης της ρισπεριδόνης, της αριπιπραζόλης, της ολανζαπίνης και της κουετιαπίνης, εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο

θνησιμότητας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Μεταξύ αυτών που ακολούθησαν αγωγή με ρισπεριδόνη, η θνησιμότητα ήταν 4% σε σύγκριση με 3,1% για το εικονικό φάρμακο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες από διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου

Ένας περίπου τριπλάσια αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών από διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου έχει παρατηρηθεί σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές στον πληθυσμό ασθενών με άνοια με μερικά άτυπα αντιψυχωσικά, περιλαμβανομένης της ρισπεριδόνης, της αριπιπραζόλης και της ολανζαπίνης. Ο μηχανισμός για αυτό τον αυξημένο κίνδυνο δεν είναι γνωστός. Το INVEGA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια οι οποίοι έχουν παράγοντες κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Νόσος Parkinson και άνοια με σωματία Lewy

Οι ιατροί πρέπει να αξιολογούν τους κινδύνους έναντι των οφελών όταν χορηγούν αντιψυχωσικά φάρμακα, περιλαμβανομένου και του INVEGA, σε ασθενείς με Νόσο του Parkinson ή Άνοια με σωματία Lewy (DLB), αφού και οι δύο πληθυσμοί ασθενών μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης Νευροληπτικού Κακοήθους Συνδρόμου, καθώς και να εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία στα αντιψυχωσικά. Οι εκδηλώσεις αυτής της αυξημένης ευαισθησίας μπορεί να περιλαμβάνουν σύγχυση, θόλωση της συνείδησης, αστάθεια θέσης του σώματος με συχνές πτώσεις, επιπρόσθετα των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων.

Πριαπισμός

Τα φάρμακα με ανασταλτική δράση στους α- αδρενεργικούς υποδοχείς έχουν αναφερθεί ότι προκαλούν πριαπισμό. Μολονότι δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πριαπισμού στις κλινικές δοκιμές του INVEGA, η παλιπεριδόνη εμφανίζει αυτή τη φαρμακολογική δράση και για το λόγο αυτό μπορεί να σχετίζεται με αυτό τον κίνδυνο.

Ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος

Η παρεμβολή στην ικανότητα του σώματος να ελαττώνει την κεντρική του θερμοκρασία του έχει αποδοθεί σε αντιψυχωσικά φάρμακα. Συνιστάται η κατάλληλη προσοχή κατά τη χορήγηση του INVEGA σε ασθενείς που αναμένεται να εμπλακούν σε καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να συμβάλλουν σε αύξηση της κεντρικής θερμοκρασίας του σώματος, π.χ. πολύ έντονη σωματική άσκηση, έκθεση σε πολύ υψηλές θερμοκρασίες, συγχορήγηση φαρμάκων με αντιχολινεργική δράση, ή αφυδάτωση.

Αντιεμετική δράση

Κατά τις προκλινικές μελέτες της παλιπεριδόνης παρατηρήθηκε μια αντιεμετική δράση. Η δράση αυτή, εφόσον εμφανίζεται στον άνθρωπο, μπορεί να καλύψει τα σημεία και συμπτώματα της υπερδοσολογίας με ορισμένα φάρμακα ή ορισμένων καταστάσεων όπως η εντερική απόφραξη, το σύνδρομο Reye και ο όγκος του εγκεφάλου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του INVEGA μαζί με φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, όπως π.χ. τα αντιαρρυθμικά τάξης IA (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) και τα αντιαρρυθμικά τάξης III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη), μερικά αντιϊσταμινικά, μερικά άλλα αντιψυχωσικά και ορισμένα ανθελονοσιακά (π.χ. μεφλοκίνη).

Πιθανότητα του INVEGA να επηρεάζει άλλα φάρμακα

Η παλιπεριδόνη δεν αναμένεται να προκαλέσει κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με φάρμακα, τα οποία μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Δεδομένων των κύριων δράσεων της παλιπεριδόνης στο ΚΝΣ (βλέπε παράγραφο 4.8), το INVEGA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με άλλα κεντρικώς δρώντα φάρμακα π.χ. αγχολυτικά, τα περισσότερα αντιψυχωσικά, υπνωτικά, οπιοειδή, κ.λπ. ή με αλκοόλ.

Η παλιπεριδόνη μπορεί να ανταγωνίζεται τη δράση της λεβοντόπα και άλλων αγωνιστών της

ντοπαμίνης. Εφόσον ο συνδυασμός αυτός θεωρείται απαραίτητος, ειδικά σε νόσο του Parkinson τελικού σταδίου, πρέπει να χορηγείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση κάθε φαρμάκου.

Εξαιτίας της πιθανότητας πρόκλησης ορθοστατικής υπότασης (βλέπε παράγραφο 4.4), μπορεί να παρατηρηθεί αθροιστική δράση όταν το INVEGA χορηγείται μαζί με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες που έχουν αυτή την πιθανή δράση π.χ. άλλα αντιψυχωσικά, τρικυκλικά.

Συνιστάται προσοχή εάν η παλιπεριδόνη συνδυάζεται με άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι ελαττώνουν τον ουδό των σπασμών (π.χ. φαινοθειαζίνες ή βουτυροφαινόνες, τρικυκλικά ή εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs), τραμαδόλη, μεφλοκίνη, κ.λπ.).

Πιθανότητα άλλων φαρμάκων να επηρεάζουν το INVEGA

In vitro μελέτες έδειξαν ότι τα ένζυμα του κυτοχρώματος CYP2D6 και CYP3A4 μπορεί να συμμετέχουν ελάχιστα στο μεταβολισμό της παλιπεριδόνης, δεν υπάρχουν όμως ενδείξεις, ούτε *in vitro* ούτε *in vivo*, ότι τα ισοένζυμα αυτά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της παλιπεριδόνης. Η συγχορήγηση του INVEGA μαζί με παροξετίνη, έναν ισχυρό αναστολέα του CYP2D6, δεν έδειξε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της παλιπεριδόνης.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το χρόνο μετάβασης από το γαστρεντερικό σύστημα μπορεί να επηρεάσουν την απορρόφηση της παλιπεριδόνης, π.χ. η μετοκλοπραμίδη.

Ταυτόχρονη χορήγηση του INVEGA με ρισπεριδόνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση του INVEGA με από του στόματος χορηγούμενη ρισπεριδόνη δε συνιστάται καθώς η παλιπεριδόνη είναι ο δραστικός μεταβολίτης της ρισπεριδόνης και ο συνδυασμός των δύο μπορεί να οδηγήσει σε αθροιστική έκθεση στην παλιπεριδόνη.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της παλιπεριδόνης κατά τη διάρκεια της κύησης. Η παλιπεριδόνη δεν ήταν τερατογόνος σε μελέτες σε ζώα, παρατηρήθηκαν όμως άλλες μορφές τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας (βλέπε παράγραφο 5.3). Η χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων κατά το τελευταίο τρίμηνο της κύησης έχει οδηγήσει σε μακροπρόθεσμες, αλλά αναστρέψιμες νευρολογικές διαταραχές εξωπυραμιδικού τύπου στο νεογνό. Το INVEGA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός αν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν καταστεί απαραίτητη η διακοπή κατά τη διάρκεια της κύησης, αυτή δεν πρέπει να γίνει απότομα.

Η παλιπεριδόνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε τέτοιο βαθμό ώστε είναι πολύ πιθανές οι επιδράσεις στο θηλάζον βρέφος όταν χορηγούνται θεραπευτικές δόσεις σε θηλάζουσες γυναίκες. Το INVEGA δεν πρέπει να χορηγείται κατά την περίοδο του θηλασμού.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η παλιπεριδόνη μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών, εξαιτίας των πιθανών επιδράσεων στο νευρικό σύστημα και στην όραση (βλέπε παράγραφο 4.8). Επομένως, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην οδηγούν ή να μην χειρίζονται μηχανές, μέχρι να γίνει γνωστή η ευαισθησία του κάθε ατόμου στο INVEGA.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ΑΕΦ) στις κλινικές δοκιμές ήταν κεφαλαλγία, ταχυκαρδία, ακαθησία, φλεβοκομβική ταχυκαρδία, εξωπυραμιδική διαταραχή, υπνηλία, ζάλη, καταστολή, τρόμος, υπέρταση, δυστονία, ορθοστατική υπόταση και ξηροστομία.

Οι ΑΕΦ που φάνηκε να είναι δόσοεξαρτώμενες, περιλάμβαναν αύξηση σωματικού βάρους, κεφαλαλγία, υπερέκκριση σιέλου, εμέτους, δυσκινησία, ακαθησία, δυστονία, εξωπυραμιδική διαταραχή, υπέρταση και Παρκινσονισμό.

INVEGA 3, 6, 9, 12 mg - θεραπεία της ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑΣ
Ψυχίατρος, Θεόδωρος Δασκαλόπουλος - <http://psi-gr.tripod.com>

Ακολουθούν όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που αναφέρθηκαν κατά τις κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με INVEGA. Χρησιμοποιούνται οι ακόλουθοι όροι και συχνότητες: *πολύ συχνές* ($\geq 1/10$), *συχνές* ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), *όχι συχνές* ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), *σπάνιες* ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$) και *πολύ σπάνιες* ($< 1/10.000$).

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητη Ενέργεια Φαρμάκου		
	Συχνότητα		
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές			Εφιάλτης
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ακαθησία, Ζάλη, Δυστονία, Εξωπυραμιδική διαταραχή, Υπέρταση, Παρκινσονισμός, Καταστολή, Υπνηλία, Τρόμος	Ζάλη θέσης, Δυσκινησία, Σπασμός γενικευμένης επιληψίας, Συγκοπή
Οφθαλμικές διαταραχές			Κίνηση των οφθαλμών
Καρδιακές διαταραχές		Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 1 ^{ου} βαθμού, Βραδυκαρδία, Σκελικός αποκλεισμός, Φλεβοκομβική ταχυκαρδία, Ταχυκαρδία	Αίσθημα παλμών, Φλεβοκομβική αρρυθμία
Αγγειακές διαταραχές		Ορθοστατική υπόταση	Υπόταση, Ισχαιμία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Ξηροστομία, Υπερέκκριση σιέλου, Έμετος	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών			Μυϊκή ακαμψία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Αμηνόρροια, Έκκριση μαστού, Στυτική δυσλειτουργία, Γαλακτόρροια, Γυναικομαστία, Έμμηнос ρύση ακανόνιστη
Γενικές διαταραχές		Εξασθένιση, Κόπωση	Οίδημα
Έρευνες		Αυξημένο σωματικό βάρος	Ηλεκτροκαρδιογράφημα μη φυσιολογικό

Η παλιπεριδόνη είναι ένας ενεργός μεταβολίτης της ρισπεριδόνης. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι μια λίστα των πρόσθετων ΑΕΦ που έχουν αναφερθεί με τη ρισπεριδόνη.

**Κατηγορία Οργάνου
Συστήματος**

Ανεπιθύμητη Ενέργεια

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Δερματίτιδα από ακάρεα, Βρογχίτιδα, Βρογχοπνευμονία, Κυτταρίτιδα, Κυστίτιδα, Λοίμωξη του ωτός, Λοίμωξη του οφθαλμού, Γρίπη, Εντοπισμένη λοίμωξη, Ρινοφαρυγγίτιδα, Ονυχομυκητίαση, Μέση ωτίτιδα, Χρόνια μέση ωτίτιδα, Φαρυγγίτιδα, Πνευμονία, Λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, Ρινίτιδα, Κολπίτιδα, Αμυγδαλίτιδα, Τραχειοβρογχίτιδα, Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, Ουρολοιμώξη, Ιογενής λοίμωξη
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία, Κοκκιοκυτταροπενία, Ουδετεροπενία, Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία σε φάρμακο, Υπερευαισθησία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Υπερπρολακτιναίμια, Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία, Μειωμένη όρεξη, Διαβητική κετοξέωση, Πολυδιψία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Διέγερση, Ανοργασμία, Άγχος, Αμβλύ συναίσθημα, Συγχυτική κατάσταση, Αϋπνία, Γενετήσια ορμή μειωμένη, Νωθρότητα, Μανία, Αϋπνία κατά τη μέση του ύπνου, Νευρική κούραση, Ανησυχία, Διαταραχή ύπνου
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ακίνησια, Διαταραχή ισορροπίας, Βραδυκινησία, Εγκεφαλική ισχαιμία, Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, Διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, Ακαμψία με σημείο οδοντωτού τροχού, Επιληπτικός σπασμός, Μη φυσιολογικός συντονισμός, Επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, Διαβητικό κώμα, Διαταραχή στην προσοχή, Ακούσια εκροή σιέλου από το στόμα, Δυσarthρία, Υπερβολικός ύπνος, Υπαισθησία, Υποκινησία, Λήθαργος, Απώλεια συνείδησης, Καθλωμένο προσωπείο, Διαταραχή κίνησης, Μυϊκές συσπάσεις ακούσιες, Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο, Παρκινσονικός τρόμος ηρεμίας, Διαταραχή του λόγου, Βραδυκινησία, Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, Μη ανταπόκριση σε ερεθίσματα
Οφθαλμικές διαταραχές	Επιπεφυκίτιδα, Ξηροφθαλμία, Οφθαλμικό έκκριμα, Συστροφή του οφθαλμικού βολβού, Οίδημα του οφθαλμού, Εφελκίδα του χείλους του βλεφάρου, Οίδημα βλεφάρου, Γλαύκωμα, Δακρύρροια αυξημένη, Υπεραίμια του οφθαλμού, Φωτοφοβία, Όραση θαμπή, Οπτική οξύτητα μειωμένη
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Ωταλγία, Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	Κολπική μαρμαρυγή, Κολποκοιλιακός αποκλεισμός
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας, Δυσφωνία, Δύσπνοια, Επίσταξη, Υπεραερισμός, Ρινική συμφόρηση, Ρινικό οίδημα, Φαρυγγολαρυγγικό άλγος, Πνευμονία από εισρόφηση, Παραγωγικός βήχας, Πνευμονική συμφόρηση, Ρόγχοι, Διαταραχή αναπνευστικού συστήματος, Συμφόρηση αναπνευστικής οδού, Ρινόρροια, Συμφόρηση κόλπων του προσώπου, Σύνδρομο άπνοιας κατά τον ύπνο, Συριγμός
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Κοιλιακή δυσφορία, Κοιλιακό άλγος, Ξηροστομία, Χειλίτιδα, Δυσκοιλιότητα, Διάρροια, Δυσπεψία, Δυσφαγία, Ακράτεια κοπράνων, Κόπρωμα, Γαστρίτιδα, Εντερική απόφραξη, Οίδημα χειλών, Ναυτία, Δυσφορία του στομάχου
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ίκτερος

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ακμή, Αγγειονευρωτικό οίδημα, Πιτυρίδα, Ξηροδερμία, Ερύθημα, Υπερκεράτωση, Κνησμός, Εξάνθημα, Εξάνθημα ερυθρηματώδες, Εξάνθημα γενικευμένο, Εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, Εξάνθημα βλατιδώδες, Σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, Δυσχρωματισμός δέρματος, Διαταραχή δέρματος, Βλάβη δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, Οσφυαλγία, Δυσκαμψία άρθρωσης, Μυϊκοί σπασμοί, Μυϊκές δεσμιδώσεις, Μυϊκή αδυναμία, Μυοσκελετικός πόνος του θώρακα, Μυοσκελετική δυσκαμψία, Μυαλγία, Αυχέναλγία, Αλγος στα άκρα, Στάση σώματος μη φυσιολογική, Ραβδομύδλυση, Ραιβόκρανο
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Δυσουρία, Ενούρηση, Συχνουρία, Ακράτεια ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Διόγκωση μαστού, Διαταραχές εκσπερμάτισης, Αποτυχία εκσπερμάτισης, Διαταραχές εμμήνου ρύσης, Πριαπισμός, Παλίνδρομη εκσπερμάτιση, Σεξουαλική δυσλειτουργία, Κολπικό έκκριμα
Γενικές διαταραχές	Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου, Θωρακική δυσφορία, Θωρακικό άλγος, Ρίγη, Δυσφορία, Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου, Οίδημα προσώπου, Αίσθηση μη φυσιολογική, Βάδισμα Ανώμαλο, Γενικευμένο οίδημα, Γριπώδης συνδρομή, Αίσθημα κακουχίας, Περιφερικό οίδημα, Περιφερική ψυχρότητα, Οίδημα με εντόπωμα, Πυρεξία, Νωθρότητα, Δίψα
Έρευνες	Αμινοτρασφεράση της αλανίνης αυξημένη, Ασπαρτική αμινοτρασφεράση αυξημένη, Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη, Γλυκόζη αίματος αυξημένη, Αρτηριακή πίεση μειωμένη, Προλακτίνη αίματος αυξημένη, Θερμοκρασία σώματος μειωμένη, Θερμοκρασία σώματος αυξημένη, Ηλεκτροκαρδιογράφημα με διάστημα QT παρατεταμένο, Αριθμός ηωσινοφίλων αυξημένος, Αιματοκρίτης μειωμένος, Αιμοσφαιρίνη μειωμένη, Καρδιακή συχνότητα αυξημένη, Τρανσαμινάσες αυξημένες, Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος

Ηλικιωμένοι

Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε ηλικιωμένους ασθενείς με σχιζοφρένεια, το προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο με αυτό που διαπιστώθηκε σε μη ηλικιωμένους ασθενείς. Το INVEGA δεν έχει μελετηθεί σε ηλικιωμένους με άνοια. Σε κλινικές δοκιμές με ορισμένα άλλα άτυπα αντιψυχωσικά έχουν αναφερθεί αυξημένοι κίνδυνοι θανάτου και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (βλέπε παράγραφο 4.4).

Περιπτώσεις Ιδιαίτερου ενδιαφέροντος για την κατηγορία

Εξωπυραμιδικά Συμπτώματα (EPS). Στις κλινικές δοκιμές δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ του εικονικού φαρμάκου και των δόσεων των 3 και 6 mg του INVEGA. Συσχέτιση της δόσης με τα EPS παρατηρήθηκε για τις δύο υψηλότερες δόσεις του INVEGA (9 και 12 mg). Τα EPS περιλάμβαναν μια συγκεντρωτική ανάλυση των ακόλουθων όρων: δυσκινησία, δυστονία, υπερκινησία, Παρκινσονισμός και τρόμος.

Αύξηση σωματικού βάρους: Στις κλινικές δοκιμές, συγκρίθηκαν τα ποσοστά των ασθενών που πληρούσαν το κριτήριο αύξησης βάρους κατά $\geq 7\%$ του σωματικού βάρους αποκαλύπτοντας μια παρόμοια συχνότητα εμφάνισης αύξησης βάρους για το INVEGA 3 mg και 6 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και μια μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αύξησης βάρους για το INVEGA 9 mg και 12 mg.

Εργαστηριακές εξετάσεις: Προλακτίνη ορού. Στις κλινικές δοκιμές παρατηρήθηκαν μεσαίες αυξήσεις της προλακτίνης στον ορό με το INVEGA στο 67% των ασθενών, ωστόσο, δυνητικά σχετιζόμενες με την προλακτίνη ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. αμηνόρροια, γαλακτόρροια, γυναικομαστία) αναφέρθηκαν συνολικά στο 2% των ασθενών. Οι μέγιστες μέσες αυξήσεις των επιπέδων της

προλακτίνης στον ορό παρατηρήθηκαν γενικά κατά την Ημέρα 15 της θεραπείας, παρέμειναν όμως πάνω από τα επίπεδα κατά την έναρξη μέχρι το καταληκτικό σημείο της μελέτης.

Δράσεις της κατηγορίας

Παράταση του διαστήματος QT, κοιλιακή αρρυθμία (κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία), αιφνίδιος θάνατος άγνωστης αιτιολογίας, καρδιακή ανακοπή και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes) μπορεί να συμβούν με αντιψυχωσικά.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε γενικές γραμμές, τα αναμενόμενα σημεία και συμπτώματα είναι αυτά που προκύπτουν από την υπερβολική έκφραση των γνωστών φαρμακολογικών ιδιοτήτων της παλιπεριδόνης, δηλαδή υπνηλία και καταστολή, ταχυκαρδία και υπόταση, παράταση του διαστήματος QT, και εξωπυραμιδικά συμπτώματα. Στην περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα ταυτόχρονης λήψης πολλών φαρμάκων.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η φύση της παρατεταμένης αποδέσμευσης του προϊόντος όταν εκτιμώνται οι θεραπευτικές ανάγκες και η ανάρρωση. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την παλιπεριδόνη. Εφαρμόζονται μόνο γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Εξασφαλίζεται και διατηρείται βατός αεραγωγός και εξασφαλίζεται επαρκής οξυγόνωση και αερισμός. Πρέπει να αρχίσει άμεσα καρδιαγγειακή παρακολούθηση και πρέπει να περιλαμβάνει συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση για πιθανές αρρυθμίες. Η υπόταση και η κυκλοφορική καταπληξία πρέπει να αντιμετωπίζονται με τα κατάλληλα μέτρα, όπως η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και/ή συμπαθητικομιμητικών φαρμάκων. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πλύση στομάχου (μετά από διασωλήνωση εφόσον ο ασθενής έχει απώλεια συνείδησης) και η χορήγηση ενεργού άνθρακα μαζί με καθαρτικό. Σε περίπτωση σοβαρών εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων πρέπει να χορηγηθούν αντιχολινεργικοί παράγοντες. Η στενή επίβλεψη και παρακολούθηση πρέπει να συνεχιστούν μέχρι να αναρρώσει ο ασθενής.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακολογική κατηγορία: Άλλα αντιψυχωσικά, κωδικός ATC: N05AX13

Το INVEGA περιέχει ένα ρακεμικό μείγμα (+) και (-) παλιπεριδόνης.

Μηχανισμός δράσης

Η παλιπεριδόνη είναι ένας εκλεκτικός παράγοντας που αποκλείει τις μονοαμινεργικές δράσεις, οι φαρμακολογικές ιδιότητες του οποίου είναι διαφορετικές από αυτές των παραδοσιακών νευροληπτικών. Η παλιπεριδόνη συνδέεται ισχυρά με τους σεροτονινεργικούς 5-HT₂ και τους ντοπαμινεργικούς D₂- υποδοχείς. Η παλιπεριδόνη επίσης αποκλείει τους άλφα₁- αδρενεργικούς υποδοχείς και, σε ελαφρά μικρότερο βαθμό, τους H₁- ισταμινεργικούς και τους άλφα₂-αδρενεργικούς υποδοχείς. Η φαρμακολογική δράση των (+) και (-) εναντιομερών της παλιπεριδόνης είναι ποιοτικά και ποσοτικά παρόμοια.

Η παλιπεριδόνη δε δεσμεύεται σε χολινεργικούς υποδοχείς. Παρόλο που η παλιπεριδόνη είναι ένας ισχυρός D₂- ανταγωνιστής, που θεωρείται ότι ανακουφίζει τα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας, προκαλεί σε μικρότερο βαθμό καταληψία και μείωση των κινητικών λειτουργιών από ότι τα παραδοσιακά νευροληπτικά. Ο έντονος ανταγωνισμός της σεροτονίνης σε κεντρικό επίπεδο μπορεί να ελαττώνει την τάση της παλιπεριδόνης να προκαλεί εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Φαρμακοδυναμικές δράσεις

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του INVEGA αποδείχθηκε σε τρεις πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλές κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 εβδομάδων, σε άτομα που πληρούσαν τα κριτήρια του DSM-IV για τη σχιζοφρένεια. Οι δόσεις του INVEGA, οι οποίες ποίκιλαν μεταξύ των τριών μελετών, κυμαίνονταν από 3 έως 12 mg μια φορά την ημέρα. Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μείωση στη συνολική βαθμολογία της κλίμακας PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), όπως φαίνεται στον ακόλουθο πίνακα. Όλες οι υπό εξέταση δόσεις του INVEGA διαφοροποιήθηκαν από το εικονικό φάρμακο την ημέρα 4 ($p < 0,05$). Τα προκαθορισμένα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλάμβαναν την κλίμακα Personal and Social Performance (PSP) και την κλίμακα Clinical Global Impression- Severity (CGI- S). Και στις τρεις μελέτες, το INVEGA αποδείχθηκε ανώτερο του εικονικού φαρμάκου τόσο στην PSP όσο και στην CGI- S.

Συνολική βαθμολογία στην κλίμακα Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)- Μεταβολή από την Έναρξη μέχρι το Τελικό Σημείο- LOCF για τις μελέτες R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, και R076477-SCH-305: Ομάδα Πρόθεσης-για-Θεραπεία ανάλυσης

	Εικονικό φάρμακο	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
R076477-SCH-303	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Μέση μεταβολή (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
P-value (έναντι Εικονικού φαρμάκου)			<0,001	<0,001	<0,001
Διαφορά Μέσων Ελαχίστων Τετραγώνων (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
R076477-SCH-304	(N=105)		(N=111)		(N=111)
Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη (SD)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Μέση μεταβολή (SD)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
P-value (έναντι Εικονικού φαρμάκου)			0,006		<0,001
Διαφορά Μέσων Ελαχίστων Τετραγώνων (SE)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
R076477-SCH-305	(N=120)	(N=123)		(N=123)	
Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη (SD)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Μέση μεταβολή (SD)	-2,8 (20,89)	- 15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
P-value (έναντι Εικονικού φαρμάκου)		<0,001		<0,001	
Διαφορά Μέσων Ελαχίστων Τετραγώνων (SE)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

Σημείωση: Η αρνητική μεταβολή στη βαθμολογία είναι ενδεικτική βελτίωσης. Και για τις τρεις μελέτες, περιλήφθηκε ένας ενεργός παράγοντας σύγκρισης (ολανζαπίνη σε δόση 10 mg). LOCF= Last Observation Carried Forward (Προώθηση τελευταίας παρατήρησης). Χρησιμοποιήθηκε η έκδοση 1-7

της PANSS. Στη μελέτη R076477-SCH-305 περιλήφθηκε και η δόση των 15 mg, τα αποτελέσματα όμως από αυτήν δεν παρουσιάζονται εδώ, καθότι υπερβαίνει τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 12 mg.

Σε μια μακροχρόνια κλινική δοκιμή, η οποία σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της διατήρησης του αποτελέσματος, το INVEGA αποδείχθηκε σημαντικά πιο αποτελεσματικό από το εικονικό φάρμακο στη διατήρηση του ελέγχου των συμπτωμάτων και στην καθυστέρηση της υποτροπής της σχιζοφρένειας. Αφού αρχικά είχαν λάβει θεραπεία για ένα οξύ επεισόδιο για 6 εβδομάδες και παρέμειναν σταθεροί για 8 εβδομάδες ακόμη με το INVEGA (σε δόσεις που κυμαίνονταν από 3 έως 15 mg μία φορά την ημέρα), οι ασθενείς στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν κατά διπλά τυφλό τρόπο για να συνεχίσουν τη θεραπεία είτε με INVEGA είτε με εικονικό φάρμακο, ωστόσο εμφάνιζαν υποτροπή των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας. Η δοκιμή τερματίστηκε πρόωρα για λόγους αποτελεσματικότητας, αφού φάνηκε ότι απαιτούνταν σημαντικά μεγαλύτερος χρόνος μέχρι την υποτροπή σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με το INVEGA συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ($p=0.0053$).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της παλιπεριδόνης, μετά από χορήγηση του INVEGA, είναι ανάλογη της δόσης, εντός του κλινικά συνιστώμενου δοσολογικού εύρους (3 έως 12 mg).

Απορρόφηση

Μετά από την εφάπαξ χορήγηση, το INVEGA εμφανίζει ένα σταδιακά αυξανόμενο ρυθμό απελευθέρωσης, οδηγώντας σε μια σταθερή αύξηση των επιπέδων πλάσματος της παλιπεριδόνης μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος (C_{max}) περίπου στις 24 ώρες από τη χορήγηση. Με την εφάπαξ καθημερινή χορήγηση του INVEGA, σταθερά επίπεδα πλάσματος της παλιπεριδόνης επιτυγχάνονται μετά από 4- 5 ημέρες από την έναρξη της χορήγησης στους περισσότερους ασθενείς.

Η παλιπεριδόνη είναι ο ενεργός μεταβολίτης της ρισπεριδόνης. Τα χαρακτηριστικά της απελευθέρωσης του INVEGA έχουν ως αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση των διακυμάνσεων μεταξύ μέγιστης- ελάχιστης συγκέντρωσης, συγκριτικά με αυτά που παρατηρούνται με την άμεση απελευθέρωση ρισπεριδόνης (δείκτης διακύμανσης 38% έναντι 125%).

Η απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της παλιπεριδόνης μετά από τη χορήγηση του INVEGA είναι 28% (90% CI των 23%-33%).

Η χορήγηση των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης της παλιπεριδόνης μαζί με ένα τυπικό γεύμα πλούσιο σε λίπη/πλούσιο σε θερμίδες αυξάνει τη C_{max} και την AUC της παλιπεριδόνης κατά 50 -60% σε σχέση με τη χορήγησή της σε κατάσταση νηστείας.

Κατανομή

Η παλιπεριδόνη κατανέμεται ταχέως. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής είναι 487 λίτρα. Η παλιπεριδόνη συνδέεται με τις πρωτεΐνες πλάσματος κατά 74%. Συνδέεται κυρίως με την α_1 - όξινη γλυκοπρωτεΐνη και τη λευκοματίνη.

Βιομετατροπή και Απομάκρυνση

Μία εβδομάδα μετά την εφάπαξ χορήγηση από του στόματος 1 mg άμεσης αποδέσμευσης ^{14}C -παλιπεριδόνης, το 59% της δόσης απεκκρίθηκε αναλλοίωτο στα ούρα, δείχνοντας ότι η παλιπεριδόνη δε μεταβολίζεται εκτενώς από το ήπαρ. Περίπου το 80% του χορηγούμενου ραδιοσημασμένου φαρμάκου ανακτήθηκε στα ούρα και το 11% στα κόπρανα. Τέσσερις μεταβολικές οδοί έχουν αναγνωριστεί *in vivo*, καμία από τις οποίες δεν αντιστοιχούσε σε περισσότερο από 6.5% της δόσης: αποακυλίωση, υδροξυλίωση, αφυδρογόνωση και εκτομή της βενζισοξαζόλης. Μολονότι οι *in vitro* μελέτες έδειξαν κάποια συμμετοχή του CYP2D6 και του CYP3A4 στο μεταβολισμό της παλιπεριδόνης, δεν υπάρχουν αποδείξεις *in vivo* ότι τα ισόενζυμα αυτά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της παλιπεριδόνης. Οι αναλύσεις της φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό δεν έδειξαν κάποια ορατή διαφορά στη φαινόμενη κάθαρση της παλιπεριδόνης, μετά από χορήγηση του INVEGA, μεταξύ των ατόμων που μεταβολίζουν εκτενώς και αυτών που μεταβολίζουν φτωχά τα

υποστρώματα του ενζύμου CYP2D6. *In vitro* μελέτες με ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμιακά ένζυμα έδειξαν ότι η παλιπεριδόνη δεν αναστέλλει σημαντικά το μεταβολισμό φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450, περιλαμβανομένων των CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 και CYP3A5. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την οριστική απέκκριση της παλιπεριδόνης είναι περίπου 23 ώρες.

In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι η παλιπεριδόνη είναι ένα υπόστρωμα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης και ένας ασθενής αναστολέας της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης σε υψηλές συγκεντρώσεις. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα *in vivo* δεδομένα και η κλινική συσχέτιση είναι άγνωστη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η παλιπεριδόνη δε μεταβολίζεται εκτενώς από το ήπαρ. Σε μια μελέτη με ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (τάξη Β κατά Child- Pugh), οι συγκεντρώσεις πλάσματος της ελεύθερης παλιπεριδόνης ήταν παρόμοιες με αυτές υγιών ατόμων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (τάξη C κατά Child- Pugh).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η απέκκριση της παλιπεριδόνης ελαττώνεται καθώς μειώνεται η νεφρική λειτουργία. Η ολική κάθαρση της παλιπεριδόνης ήταν μειωμένη κατά 32% σε ασθενείς με ήπια (CrCl = 50 έως < 80 ml/min), κατά 64% με μέτρια (CrCl = 30 έως < 50 ml/min) και κατά 71% με σοβαρή (CrCl < 30 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία. Ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής απομάκρυνσης της παλιπεριδόνης ήταν 24, 40 και 51 ώρες σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, συγκριτικά με τις 23 ώρες σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl ≥ 80 ml/min).

Ηλικιωμένοι

Δεδομένα από μια μελέτη φαρμακοκινητικής σε ηλικιωμένα άτομα (≥ 65 ετών, n = 26) έδειξαν ότι η φαινόμενη κάθαρση στη σταθεροποιημένη κατάσταση της παλιπεριδόνης μετά από χορήγηση του INVEGA ήταν 20% χαμηλότερη σε σχέση με αυτή ενηλίκων ατόμων (18- 45 ετών, n = 28). Ωστόσο, δεν υπήρχε διακριτή επίδραση της ηλικίας στην ανάλυση φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό σχιζοφρενών ασθενών, μετά από διόρθωση για τις σχετιζόμενες με την ηλικία μειώσεις της κάθαρσης κρεατινίνης.

Φυλή

Η ανάλυση της φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό δεν ανέδειξε σχετικές με τη φυλή διαφορές στη φαρμακοκινητική της παλιπεριδόνης μετά από τη χορήγηση του INVEGA.

Φύλο

Η φαινομενική κάθαρση της παλιπεριδόνης μετά από χορήγηση του INVEGA είναι περίπου 19% χαμηλότερη στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες. Η διαφορά αυτή οφείλεται κατά ένα μεγάλο μέρος στις διαφορές στην χωρίς λίπος σωματική μάζα και στην κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Κάπνισμα

Με βάση *in vitro* μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα ηπατικά ένζυμα, η παλιπεριδόνη δεν αποτελεί υπόστρωμα του ενζύμου CYP1A2, επομένως το κάπνισμα δεν πρέπει να έχει κάποια επίδραση στη φαρμακοκινητική της παλιπεριδόνης. Μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό έδειξε μια ελαφρά μειωμένη έκθεση στην παλιπεριδόνη στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές. Ωστόσο, η διαφορά αυτή δεν είναι πιθανό να έχει κλινική σημασία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων της παλιπεριδόνης σε αρουραίους και σκύλους κατέδειξαν κυρίως φαρμακολογικές επιδράσεις, όπως καταστολή και επαγόμενες από την προλακτίνη επιπτώσεις στους μαζικούς αδένες και στα γεννητικά όργανα. Η παλιπεριδόνη δεν ήταν τερατογόνος στους αρουραίους και στα κουνέλια. Σε μελέτες αναπαραγωγής αρουραίων με ρισπεριδόνη, η οποία μετατρέπεται εκτεταμένα σε παλιπεριδόνη στους αρουραίους και στον άνθρωπο, παρατηρήθηκαν

ανεπιθύμητες επιδράσεις στο βάρος γέννησης και στην επιβίωση των απογόνων. Άλλοι ανταγωνιστές της ντοπαμίνης, όταν χορηγήθηκαν σε κυοφορούντα ζώα, προκάλεσαν αρνητικές επιδράσεις στη μάθηση και στην κινητική ανάπτυξη των απογόνων. Η παλιπεριδόνη δεν ήταν γονοτοξική σε μια σειρά δοκιμασιών. Σε μελέτες καρκινογένεσης με από του στόματος χορήγηση ρισπεριδόνης σε αρουραίους και ποντίκια, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα αδενώματα της υπόφυσης (ποντίκια), στα αδενώματα της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος (αρουραίοι) και στα αδενώματα των μαζικών αδένων (και στα δύο είδη). Οι όγκοι αυτοί μπορεί να αποδοθούν στον παρατεταμένο ανταγωνισμό της ντοπαμίνης στους D2- υποδοχείς και στην υπερπρολακτιναιμία. Η σχέση των ευρημάτων για τους όγκους στα τρωκτικά με τον κίνδυνο παρόμοιων όγκων στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Επικαλυμμένος πυρήνας δισκίου:

Οξείδιο του πολυαιθυλενίου 200K
Νάτριο χλωριούχο
Ποβιδόνη (K29- 32)
Στεατικό οξύ
Βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο E321
Οξείδιο του πολυαιθυλενίου 7000K
Σιδήρου ΙΙΙ οξείδιο (ερυθρό) E172
Σιδήρου οξείδιο (μέλαν) E172
Υδροξυαιθυλοκυτταρίνη
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Κυτταρίνη οξική

Έγχρωμη επικάλυψη:

Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξείδιο E171
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400
Σιδήρου ΙΙΙ οξείδιο (ερυθρό) E172
Κηρός καρναούβης

Μελάνι εκτύπωσης:

Σιδήρου οξείδιο (μέλαν) E172
Προπυλενογλυκόλη
Υπρομελλόζη

6.2 Ασμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φιάλες: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Διατηρείται τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Κυψέλες: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες:

Λευκή, υψηλής πυκνότητας φιάλη από πολυαιθυλένιο (HDPE) με σφραγίδα ασφαλείας και πώμα προστασίας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο. Κάθε φιάλη περιέχει δύο σακίδια του 1 γραμμαρίου με προσροφητική γέλη σιλικόνης (διοξείδιο του πυριτίου) (τα σακίδια αποτελούνται από εγκεκριμένο για τρόφιμα πολυαιθυλένιο).

Οι φιάλες διατίθενται σε συσκευασίες των 30 και των 350 δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Κυψέλες:

- Πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με επίστρωση μεμβράνης πολυχλωρο-τριφθοροαιθυλενίου (PCTFE)/ αλουμινίου.

Διατίθενται σε συσκευασίες των 28, 30, 49, 56 και 98 δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Ή

- Λευκό πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με επίστρωση μεμβράνης πολυχλωρο-τριφθοροαιθυλενίου (PCTFE)/ αλουμινίου.

Διατίθενται σε συσκευασίες των 28, 30, 49, 56 και 98 δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Ή

- Προσανατολισμένο πολυαμίδιο (OPA)- αλουμίνιο με επίστρωση μεμβράνης πολυβινυλοχλωρίδιου (PVC)/ αλουμινίου.

Διατίθενται σε συσκευασίες των 28, 49, 56 και 98 δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Βέλγιο.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

<{HH/MM/EEEE}><{HHμήναςEEEE}>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

INVEGA 12 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 12 mg παλιπεριδόνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

Τριών στρώσεων κυλινδρικού σχήματος επιμήκη σκουροκίτρινα δισκία (σε σχήμα καψακίων) με ανάγλυφη επιγραφή “PAL 12”.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το INVEGA ενδείκνυται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας.

4.5 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες

Το INVEGA προορίζεται για από του στόματος χορήγηση. Η συνιστώμενη δόση του INVEGA είναι 6 mg μία φορά την ημέρα, χορηγούμενο κατά τις πρωινές ώρες. Η χορήγηση του INVEGA πρέπει να τυποποιηθεί σε σχέση με τη λήψη της τροφής (βλέπε παράγραφο 5.2). Ο ασθενής πρέπει να συμβουλευτεί να λαμβάνει πάντα το INVEGA σε κατάσταση νηστείας ή να το λαμβάνει πάντα μαζί με το πρόγευμα και να μην εναλλάσσει τη λήψη του μεταξύ της κατάστασης νηστείας ή της λήψης τροφής. Δεν απαιτείται αρχική δοσολογία τιτλοποίησης. Μερικοί ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από χαμηλότερες ή υψηλότερες δόσεις εντός του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους των 3 έως 12 mg μία φορά την ημέρα. Η προσαρμογή της δοσολογίας, εφόσον ενδείκνυται, πρέπει να πραγματοποιείται μόνο μετά από κλινική επανεκτίμηση.

Τα δισκία του INVEGA πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με τη βοήθεια υγρών και να μη μασώνται, διασπώνται ή εκθλίβονται. Η δραστική ουσία περιέχεται εντός ενός μη απορροφήσιμου περιβλήματος, το οποίο έχει σχεδιαστεί ώστε να απελευθερώνει τη δραστική ουσία με ελεγχόμενο ρυθμό. Το περίβλημα του δισκίου, μαζί με αδιάλυτα συστατικά του πυρήνα, αποβάλλεται από τον οργανισμό. Οι ασθενείς δεν πρέπει να ανησυχήσουν εάν περιστασιακά διαπιστώσουν στα κόπρανά τους κάτι που μοιάζει με δισκίο.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Καθώς το INVEGA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται προσοχή σε τέτοιους ασθενείς.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Για ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 50 έως < 80 ml/min), η αρχική συνιστώμενη δόση είναι 3 mg μία φορά την ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική ανταπόκριση και ανοχή.

Για ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 έως < 50 ml/min), η συνιστώμενη δόση του INVEGA είναι 3 mg μία φορά την ημέρα. Για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 10 έως < 30 ml/min), η συνιστώμενη αρχική δόση του INVEGA είναι 3 mg κάθε δεύτερη ημέρα, η οποία μπορεί να αυξηθεί σε 3 mg μια φορά την ημέρα μετά από κλινική επανεκτίμηση. Καθώς το INVEGA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 10 ml/min, η χρήση του δε συνιστάται σε τέτοιους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι

Οι προτεινόμενες δοσολογίες σε ηλικιωμένους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (≥ 80 ml/min) είναι οι ίδιες όπως και για τους ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, επειδή οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν ελαττωμένη νεφρική λειτουργία, μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δοσολογίας ανάλογα με την κατάσταση της νεφρικής τους λειτουργίας (βλέπε ανωτέρω, Ασθενείς με Νεφρική Δυσλειτουργία). Το INVEGA πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια με παράγοντες κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιά

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του INVEGA σε ασθενείς < 18 ετών δεν έχουν μελετηθεί. Δεν υπάρχει εμπειρία στα παιδιά.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Δε συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας του INVEGA με βάση το φύλο, τη φυλή ή το αν το άτομο καπνίζει ή όχι. (Για τις έγκυες γυναίκες και τις θηλάζουσες μητέρες, βλέπε παράγραφο 4.6).

Αλλαγή σε άλλα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν υπάρχουν συστηματικά συλλεγμένα δεδομένα που να αφορούν ειδικά στην αλλαγή της θεραπείας ασθενών από το INVEGA σε άλλα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα. Εξαιτίας των διαφορετικών φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων ανάμεσα σε αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα, χρειάζεται επίβλεψη από θεράποντα ιατρό όταν η αλλαγή σε άλλο αντιψυχωσικό προϊόν θεωρείται ιατρικά κατάλληλη.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, στη ρισπεριδόνη, ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διάστημα QT

Όπως και με τα άλλα αντιψυχωσικά, απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του INVEGA σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή με οικογενειακό ιστορικό παράτασης του QT, και κατά τη συγχορήγηση του με άλλα φάρμακα που θεωρείται ότι παρατείνουν το διάστημα QT.

Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο

Το Νευροληπτικό Κακόηθες Σύνδρομο (NMS), το οποίο χαρακτηρίζεται από υπερθερμία, μυϊκή ακαμψία, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, μεταβληθείσα συνείδηση και αυξημένα επίπεδα ορού της κρεατινοφωσφοκινάσης, έχει αναφερθεί ότι παρατηρείται με τα αντιψυχωσικά, περιλαμβανομένης και της παλιπεριδόνης. Επιπρόσθετα κλινικά σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν μυσσφαιρινουρία (ραβδομύλυση) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Εάν ένας ασθενής εκδηλώσει σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν την παρουσία NMS, όλα τα αντιψυχωσικά, περιλαμβανομένου και του INVEGA, πρέπει να διακοπούν.

Βραδυκινησία

Τα φάρμακα που διαθέτουν ιδιότητες ανταγωνισμού των υποδοχέων της ντοπαμίνης έχουν σχετιστεί με την επαγωγή βραδυκινησίας, η οποία χαρακτηρίζεται από ρυθμικές, ακούσιες κινήσεις, κυρίως της γλώσσας και/ή του προσώπου. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα βραδυκινησίας, μπορεί να χρειαστεί η διακοπή όλων των αντιψυχωσικών, περιλαμβανομένου και του INVEGA.

Υπεργλυκαιμία

Σπάνιες περιπτώσεις ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη γλυκόζη, π.χ. αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος, έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές με το INVEGA. Όπως συμβαίνει και με τα άλλα αντιψυχωσικά, συνιστάται η κατάλληλη κλινική παρακολούθηση σε διαβητικούς ασθενείς και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη.

Ορθοστατική υπόταση

Η παλιπεριδόνη μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση σε μερικούς ασθενείς εξαιτίας της ανασταλτικής της δράσης στους α- υποδοχείς. Με βάση συγκεντρωτικά δεδομένα από τις τρεις, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διάρκειας 6 εβδομάδων, σταθερής δόσης κλινικές δοκιμές με INVEGA (3, 6, 9 και 12 mg), η ορθοστατική υπόταση αναφέρθηκε στο 2.5% των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με INVEGA, συγκριτικά με το 0.8% των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Το INVEGA πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα ή ισχαιμία μυοκαρδίου, διαταραχές της αγωγιμότητας), διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, ή καταστάσεις που προδιαθέτουν τον ασθενή σε υπόταση (π.χ. αφυδάτωση και υποογκαιμία).

Επιληπτικοί σπασμοί

Το INVEGA πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών σπασμών ή άλλων καταστάσεων που ελαττώνουν δυναμικά τον ουδό των σπασμών.

Ενδεχόμενη εντερική απόφραξη του γαστρεντερικού σωλήνα

Επειδή τα δισκία του INVEGA δεν παραμορφώνονται και δεν αλλάζουν σημαντικά σχήμα όταν βρεθούν εντός του γαστρεντερικού σωλήνα, το INVEGA δεν πρέπει κανονικά να χορηγείται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα σοβαρή γαστρεντερική στένωση (παθολογική ή ιατρογενή) ή σε ασθενείς με δυσφαγία ή σημαντική δυσχέρεια κατά την κατάποση δισκίων. Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές αποφρακτικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με γνωστές στενώσεις σε συνδυασμό με πρόσληψη φαρμάκων σε μη παραμορφούμενες μορφές ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Εξαιτίας του σχεδιασμού της φαρμακοτεχνικής μορφής ελεγχόμενης αποδέσμευσης, το INVEGA πρέπει να χορηγείται μόνο σε ασθενείς που είναι σε θέση να καταπίνουν ολόκληρο το δισκίο.

Καταστάσεις με ελάττωση του χρόνου μετάβασης από το γαστρεντερικό σωλήνα

Καταστάσεις που οδηγούν σε βράχυνση του χρόνου μετάβασης από το γαστρεντερικό σωλήνα, π.χ. νοσήματα που συνοδεύονται από χρόνια σοβαρή διάρροια, μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένη απορρόφηση της παλιπεριδόνης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι συγκεντρώσεις της παλιπεριδόνης στο πλάσμα είναι αυξημένες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και, επομένως, μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης σε μερικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2 και 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 10 ml/min. Η παλιπεριδόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 10 ml/min.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (τάξη C κατά Child- Pugh). Συνιστάται προσοχή εάν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί παλιπεριδόνη σε τέτοιους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια

Το INVEGA δεν έχει μελετηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια. Ωστόσο μέχρι τα δεδομένα αποδειχτούν διαφορετικά, η εμπειρία από τη ρισπεριδόνη θεωρείται ότι ισχύει επίσης για την παλιπεριδόνη.

Συνολική θνησιμότητα

Σε μια μετα-ανάλυση 17 ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών, οι ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια που έλαβαν θεραπεία με άλλα άτυπα αντιψυχωσικά, περιλαμβανομένης της ρισπεριδόνης, της αριπιπραζόλης, της ολανζαπίνης και της κουετιαπίνης, εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο

θνησιμότητας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Μεταξύ αυτών που ακολούθησαν αγωγή με ρισπεριδόνη, η θνησιμότητα ήταν 4% σε σύγκριση με 3,1% για το εικονικό φάρμακο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες από διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου

Ένας περίπου τριπλάσια αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών από διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου έχει παρατηρηθεί σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές στον πληθυσμό ασθενών με άνοια με μερικά άτυπα αντιψυχωσικά, περιλαμβανομένης της ρισπεριδόνης, της αριπιπραζόλης και της ολανζαπίνης. Ο μηχανισμός για αυτό τον αυξημένο κίνδυνο δεν είναι γνωστός. Το INVEGA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια οι οποίοι έχουν παράγοντες κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Νόσος Parkinson και άνοια με σωματία Lewy

Οι ιατροί πρέπει να αξιολογούν τους κινδύνους έναντι των οφελών όταν χορηγούν αντιψυχωσικά φάρμακα, περιλαμβανομένου και του INVEGA, σε ασθενείς με Νόσο του Parkinson ή Άνοια με σωματία Lewy (DLB), αφού και οι δύο πληθυσμοί ασθενών μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης Νευροληπτικού Κακοήθους Συνδρόμου, καθώς και να εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία στα αντιψυχωσικά. Οι εκδηλώσεις αυτής της αυξημένης ευαισθησίας μπορεί να περιλαμβάνουν σύγχυση, θόλωση της συνείδησης, αστάθεια θέσης του σώματος με συχνές πτώσεις, επιπρόσθετα των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων.

Πριαπισμός

Τα φάρμακα με ανασταλτική δράση στους α- αδρενεργικούς υποδοχείς έχουν αναφερθεί ότι προκαλούν πριαπισμό. Μολονότι δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πριαπισμού στις κλινικές δοκιμές του INVEGA, η παλιπεριδόνη εμφανίζει αυτή τη φαρμακολογική δράση και για το λόγο αυτό μπορεί να σχετίζεται με αυτό τον κίνδυνο.

Ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος

Η παρεμβολή στην ικανότητα του σώματος να ελαττώνει την κεντρική του θερμοκρασία του έχει αποδοθεί σε αντιψυχωσικά φάρμακα. Συνιστάται η κατάλληλη προσοχή κατά τη χορήγηση του INVEGA σε ασθενείς που αναμένεται να εμπλακούν σε καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να συμβάλλουν σε αύξηση της κεντρικής θερμοκρασίας του σώματος, π.χ. πολύ έντονη σωματική άσκηση, έκθεση σε πολύ υψηλές θερμοκρασίες, συγχορήγηση φαρμάκων με αντιχολινεργική δράση, ή αφυδάτωση.

Αντιεμετική δράση

Κατά τις προκλινικές μελέτες της παλιπεριδόνης παρατηρήθηκε μια αντιεμετική δράση. Η δράση αυτή, εφόσον εμφανίζεται στον άνθρωπο, μπορεί να καλύψει τα σημεία και συμπτώματα της υπερδοσολογίας με ορισμένα φάρμακα ή ορισμένων καταστάσεων όπως η εντερική απόφραξη, το σύνδρομο Reye και ο όγκος του εγκεφάλου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του INVEGA μαζί με φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, όπως π.χ. τα αντιαρρυθμικά τάξης IA (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) και τα αντιαρρυθμικά τάξης III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη), μερικά αντιϊσταμινικά, μερικά άλλα αντιψυχωσικά και ορισμένα ανθελονοσιακά (π.χ. μεφλοκίνη).

Πιθανότητα του INVEGA να επηρεάζει άλλα φάρμακα

Η παλιπεριδόνη δεν αναμένεται να προκαλέσει κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με φάρμακα, τα οποία μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Δεδομένων των κύριων δράσεων της παλιπεριδόνης στο ΚΝΣ (βλέπε παράγραφο 4.8), το INVEGA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με άλλα κεντρικώς δρώντα φάρμακα π.χ. αγχολυτικά, τα περισσότερα αντιψυχωσικά, υπνωτικά, οπιοειδή, κ.λπ. ή με αλκοόλ.

Η παλιπεριδόνη μπορεί να ανταγωνίζεται τη δράση της λεβοντόπα και άλλων αγωνιστών της

ντοπαμίνης. Εφόσον ο συνδυασμός αυτός θεωρείται απαραίτητος, ειδικά σε νόσο του Parkinson τελικού σταδίου, πρέπει να χορηγείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση κάθε φαρμάκου.

Εξαιτίας της πιθανότητας πρόκλησης ορθοστατικής υπότασης (βλέπε παράγραφο 4.4), μπορεί να παρατηρηθεί αθροιστική δράση όταν το INVEGA χορηγείται μαζί με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες που έχουν αυτή την πιθανή δράση π.χ. άλλα αντιψυχωσικά, τρικυκλικά.

Συνιστάται προσοχή εάν η παλιπεριδόνη συνδυάζεται με άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι ελαττώνουν τον ουδό των σπασμών (π.χ. φαινοθειαζίνες ή βουτυροφαινόνες, τρικυκλικά ή εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs), τραμαδόλη, μεφλοκίνη, κ.λπ.).

Πιθανότητα άλλων φαρμάκων να επηρεάζουν το INVEGA

In vitro μελέτες έδειξαν ότι τα ένζυμα του κυτοχρώματος CYP2D6 και CYP3A4 μπορεί να συμμετέχουν ελάχιστα στο μεταβολισμό της παλιπεριδόνης, δεν υπάρχουν όμως ενδείξεις, ούτε *in vitro* ούτε *in vivo*, ότι τα ισοένζυμα αυτά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της παλιπεριδόνης. Η συγχορήγηση του INVEGA μαζί με παροξετίνη, έναν ισχυρό αναστολέα του CYP2D6, δεν έδειξε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της παλιπεριδόνης.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το χρόνο μετάβασης από το γαστρεντερικό σύστημα μπορεί να επηρεάσουν την απορρόφηση της παλιπεριδόνης, π.χ. η μετοκλοπραμίδη.

Ταυτόχρονη χορήγηση του INVEGA με ρισπεριδόνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση του INVEGA με από του στόματος χορηγούμενη ρισπεριδόνη δε συνιστάται καθώς η παλιπεριδόνη είναι ο δραστικός μεταβολίτης της ρισπεριδόνης και ο συνδυασμός των δύο μπορεί να οδηγήσει σε αθροιστική έκθεση στην παλιπεριδόνη.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της παλιπεριδόνης κατά τη διάρκεια της κύησης. Η παλιπεριδόνη δεν ήταν τερατογόνος σε μελέτες σε ζώα, παρατηρήθηκαν όμως άλλες μορφές τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας (βλέπε παράγραφο 5.3). Η χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων κατά το τελευταίο τρίμηνο της κύησης έχει οδηγήσει σε μακροπρόθεσμες, αλλά αναστρέψιμες νευρολογικές διαταραχές εξωπυραμιδικού τύπου στο νεογνό. Το INVEGA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός αν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν καταστεί απαραίτητη η διακοπή κατά τη διάρκεια της κύησης, αυτή δεν πρέπει να γίνει απότομα.

Η παλιπεριδόνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε τέτοιο βαθμό ώστε είναι πολύ πιθανές οι επιδράσεις στο θηλάζον βρέφος όταν χορηγούνται θεραπευτικές δόσεις σε θηλάζουσες γυναίκες. Το INVEGA δεν πρέπει να χορηγείται κατά την περίοδο του θηλασμού.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η παλιπεριδόνη μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών, εξαιτίας των πιθανών επιδράσεων στο νευρικό σύστημα και στην όραση (βλέπε παράγραφο 4.8). Επομένως, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην οδηγούν ή να μην χειρίζονται μηχανές, μέχρι να γίνει γνωστή η ευαισθησία του κάθε ατόμου στο INVEGA.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ΑΕΦ) στις κλινικές δοκιμές ήταν κεφαλαλγία, ταχυκαρδία, ακαθησία, φλεβοκομβική ταχυκαρδία, εξωπυραμιδική διαταραχή, υπνηλία, ζάλη, καταστολή, τρόμος, υπέρταση, δυστονία, ορθοστατική υπόταση και ξηροστομία.

Οι ΑΕΦ που φάνηκε να είναι δόσοεξαρτώμενες, περιλάμβαναν αύξηση σωματικού βάρους, κεφαλαλγία, υπερέκκριση σιέλου, εμέτους, δυσκινησία, ακαθησία, δυστονία, εξωπυραμιδική διαταραχή, υπέρταση και Παρκινσονισμό.

INVEGA 3, 6, 9, 12 mg - θεραπεία της ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑΣ
Ψυχίατρος, Θεόδωρος Δασκαλόπουλος - <http://psi-gr.tripod.com>

Ακολουθούν όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που αναφέρθηκαν κατά τις κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με INVEGA. Χρησιμοποιούνται οι ακόλουθοι όροι και συχνότητες: *πολύ συχνές* ($\geq 1/10$), *συχνές* ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), *όχι συχνές* ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), *σπάνιες* ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$) και *πολύ σπάνιες* ($< 1/10.000$).

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητη Ενέργεια Φαρμάκου		
	Συχνότητα		
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές			Επιάλτης
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ακαθησία, Ζάλη, Δυστονία, Εξωπυραμидική διαταραχή, Υπέρταση, Παρκινσονισμός, Καταστολή, Υπνηλία, Τρόμος	Ζάλη θέσης, Δυσκινησία, Σπασμός γενικευμένης επιληψίας, Συγκοπή
Οφθαλμικές διαταραχές			Κίνηση των οφθαλμών
Καρδιακές διαταραχές		Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 1 ^{ου} βαθμού, Βραδυκαρδία, Σκελικός αποκλεισμός, Φλεβοκομβική ταχυκαρδία, Ταχυκαρδία	Αίσθημα παλμών, Φλεβοκομβική αρρυθμία
Αγγειακές διαταραχές		Ορθοστατική υπόταση	Υπόταση, Ισχαιμία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Ξηροστομία, Υπερέκκριση σιέλου, Έμετος	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών			Μυϊκή ακαμψία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Αμηνόρροια, Έκκριση μαστού, Στυτική δυσλειτουργία, Γαλακτόρροια, Γυναικομαστία, Έμμηнос ρύση ακανόνιστη
Γενικές διαταραχές		Εξασθένιση, Κόπωση	Οίδημα
Έρευνες		Αυξημένο σωματικό βάρος	Ηλεκτροκαρδιογράφημα μη φυσιολογικό

Η παλιπεριδόνη είναι ένας ενεργός μεταβολίτης της ρισπεριδόνης. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι μια λίστα των πρόσθετων ΑΕΦ που έχουν αναφερθεί με τη ρισπεριδόνη.

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος

Ανεπιθύμητη Ενέργεια

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Δερματίτιδα από ακάρεα, Βρογχίτιδα, Βρογχοπνευμονία, Κυτταρίτιδα, Κυστίτιδα, Λοίμωξη του ωτός, Λοίμωξη του οφθαλμού, Γρίπη, Εντοπισμένη λοίμωξη, Ρινοφαρυγγίτιδα, Ονυχομυκητίαση, Μέση ωτίτιδα, Χρόνια μέση ωτίτιδα, Φαρυγγίτιδα, Πνευμονία, Λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, Ρινίτιδα, Κολπίτιδα, Αμυγδαλίτιδα, Τραχειοβρογχίτιδα, Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, Ουρολοιμώξη, Ιογενής λοίμωξη
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία, Κοκκιοκυτταροπενία, Ουδετεροπενία, Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία σε φάρμακο, Υπερευαισθησία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Υπερπρολακτιναίμια, Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία, Μειωμένη όρεξη, Διαβητική κετοξέωση, Πολυδιψία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Διέγερση, Ανοργασμία, Άγχος, Αμβλύ συναίσθημα, Συγχυτική κατάσταση, Αϋπνία, Γενετήσια ορμή μειωμένη, Νωθρότητα, Μανία, Αϋπνία κατά τη μέση του ύπνου, Νευρική κούραση, Ανησυχία, Διαταραχή ύπνου
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ακίνησια, Διαταραχή ισορροπίας, Βραδυκινησία, Εγκεφαλική ισχαιμία, Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, Διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, Ακαμψία με σημείο οδοντωτού τροχού, Επιληπτικός σπασμός, Μη φυσιολογικός συντονισμός, Επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, Διαβητικό κώμα, Διαταραχή στην προσοχή, Ακούσια εκροή σιέλου από το στόμα, Δυσarthρία, Υπερβολικός ύπνος, Υπαισθησία, Υποκινησία, Λήθαργος, Απώλεια συνείδησης, Καθλωμένο προσωπείο, Διαταραχή κίνησης, Μυϊκές συσπάσεις ακούσιες, Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο, Παρκινσονικός τρόμος ηρεμίας, Διαταραχή του λόγου, Βραδυκινησία, Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, Μη ανταπόκριση σε ερεθίσματα
Οφθαλμικές διαταραχές	Επιπεφυκίτιδα, Ξηροφθαλμία, Οφθαλμικό έκκριμα, Συστροφή του οφθαλμικού βολβού, Οίδημα του οφθαλμού, Εφελκίδα του χείλους του βλεφάρου, Οίδημα βλεφάρου, Γλαύκωμα, Δακρύρροια αυξημένη, Υπεραίμια του οφθαλμού, Φωτοφοβία, Όραση θαμπή, Οπτική οξύτητα μειωμένη
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Ωταλγία, Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	Κολπική μαρμαρυγή, Κολποκοιλιακός αποκλεισμός
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας, Δυσφωνία, Δύσπνοια, Επίσταξη, Υπεραερισμός, Ρινική συμφόρηση, Ρινικό οίδημα, Φαρυγγολαρυγγικό άλγος, Πνευμονία από εισρόφηση, Παραγωγικός βήχας, Πνευμονική συμφόρηση, Ρόγχοι, Διαταραχή αναπνευστικού συστήματος, Συμφόρηση αναπνευστικής οδού, Ρινόρροια, Συμφόρηση κόλπων του προσώπου, Σύνδρομο άπνοιας κατά τον ύπνο, Συριγμός
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Κοιλιακή δυσφορία, Κοιλιακό άλγος, Ξηροστομία, Χειλίτιδα, Δυσκοιλιότητα, Διάρροια, Δυσπεψία, Δυσφαγία, Ακράτεια κοπράνων, Κόπρωμα, Γαστρίτιδα, Εντερική απόφραξη, Οίδημα χειλών, Ναυτία, Δυσφορία του στομάχου
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ίκτερος

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ακμή, Αγγειονευρωτικό οίδημα, Πιτυρίδα, Ξηροδερμία, Ερύθημα, Υπερκεράτωση, Κνησμός, Εξάνθημα, Εξάνθημα ερυθρηματώδες, Εξάνθημα γενικευμένο, Εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, Εξάνθημα βλατιδώδες, Σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, Δυσχρωματισμός δέρματος, Διαταραχή δέρματος, Βλάβη δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, Οσφαλγία, Δυσκαμψία άρθρωσης, Μυϊκοί σπασμοί, Μυϊκές δεσμιδώσεις, Μυϊκή αδυναμία, Μυοσκελετικός πόνος του θώρακα, Μυοσκελετική δυσκαμψία, Μυαλγία, Αυχέναλγία, Αλγος στα άκρα, Στάση σώματος μη φυσιολογική, Ραβδομύδλυση, Ραιβόκρανο
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Δυσουρία, Ενούρηση, Συχνουρία, Ακράτεια ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Διόγκωση μαστού, Διαταραχές εκσπερμάτισης, Αποτυχία εκσπερμάτισης, Διαταραχές εμμήνου ρύσης, Πριαπισμός, Παλίνδρομη εκσπερμάτιση, Σεξουαλική δυσλειτουργία, Κολπικό έκκριμα
Γενικές διαταραχές	Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου, Θωρακική δυσφορία, Θωρακικό άλγος, Ρίγη, Δυσφορία, Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου, Οίδημα προσώπου, Αίσθηση μη φυσιολογική, Βάδισμα Ανώμαλο, Γενικευμένο οίδημα, Γριπώδης συνδρομή, Αίσθημα κακουχίας, Περιφερικό οίδημα, Περιφερική ψυχρότητα, Οίδημα με εντύπωμα, Πυρεξία, Νωθρότητα, Δίψα
Έρευνες	Αμινοτρασφεράση της αλανίνης αυξημένη, Ασπαρτική αμινοτρασφεράση αυξημένη, Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη, Γλυκόζη αίματος αυξημένη, Αρτηριακή πίεση μειωμένη, Προλακτίνη αίματος αυξημένη, Θερμοκρασία σώματος μειωμένη, Θερμοκρασία σώματος αυξημένη, Ηλεκτροκαρδιογράφημα με διάστημα QT παρατεταμένο, Αριθμός ηωσινοφίλων αυξημένος, Αιματοκρίτης μειωμένος, Αιμοσφαιρίνη μειωμένη, Καρδιακή συχνότητα αυξημένη, Τρανσαμινάσες αυξημένες, Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος

Ηλικιωμένοι

Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε ηλικιωμένους ασθενείς με σχιζοφρένεια, το προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο με αυτό που διαπιστώθηκε σε μη ηλικιωμένους ασθενείς. Το INVEGA δεν έχει μελετηθεί σε ηλικιωμένους με άνοια. Σε κλινικές δοκιμές με ορισμένα άλλα άτυπα αντιψυχωσικά έχουν αναφερθεί αυξημένοι κίνδυνοι θανάτου και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (βλέπε παράγραφο 4.4).

Περιπτώσεις Ιδιαίτερου ενδιαφέροντος για την κατηγορία

Εξωπυραμιδικά Συμπτώματα (EPS). Στις κλινικές δοκιμές δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ του εικονικού φαρμάκου και των δόσεων των 3 και 6 mg του INVEGA. Συσχέτιση της δόσης με τα EPS παρατηρήθηκε για τις δύο υψηλότερες δόσεις του INVEGA (9 και 12 mg). Τα EPS περιλάμβαναν μια συγκεντρωτική ανάλυση των ακόλουθων όρων: δυσκινησία, δυστονία, υπερκινησία, Παρκινσονισμός και τρόμος.

Αύξηση σωματικού βάρους: Στις κλινικές δοκιμές, συγκρίθηκαν τα ποσοστά των ασθενών που πληρούσαν το κριτήριο αύξησης βάρους κατά $\geq 7\%$ του σωματικού βάρους αποκαλύπτοντας μια παρόμοια συχνότητα εμφάνισης αύξησης βάρους για το INVEGA 3 mg και 6 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και μια μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αύξησης βάρους για το INVEGA 9 mg και 12 mg.

Εργαστηριακές εξετάσεις: Προλακτίνη ορού. Στις κλινικές δοκιμές παρατηρήθηκαν μεσαίες αυξήσεις της προλακτίνης στον ορό με το INVEGA στο 67% των ασθενών, ωστόσο, δυνητικά σχετιζόμενες με την προλακτίνη ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. αμηνόρροια, γαλακτόρροια, γυναικομαστία) αναφέρθηκαν συνολικά στο 2% των ασθενών. Οι μέγιστες μέσες αυξήσεις των επιπέδων της

προλακτίνης στον ορό παρατηρήθηκαν γενικά κατά την Ημέρα 15 της θεραπείας, παρέμειναν όμως πάνω από τα επίπεδα κατά την έναρξη μέχρι το καταληκτικό σημείο της μελέτης.

Δράσεις της κατηγορίας

Παράταση του διαστήματος QT, κοιλιακή αρρυθμία (κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία), αιφνίδιος θάνατος άγνωστης αιτιολογίας, καρδιακή ανακοπή και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes) μπορεί να συμβούν με αντιψυχωσικά.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε γενικές γραμμές, τα αναμενόμενα σημεία και συμπτώματα είναι αυτά που προκύπτουν από την υπερβολική έκφραση των γνωστών φαρμακολογικών ιδιοτήτων της παλιπεριδόνης, δηλαδή υπνηλία και καταστολή, ταχυκαρδία και υπόταση, παράταση του διαστήματος QT, και εξωπυραμидικά συμπτώματα. Στην περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα ταυτόχρονης λήψης πολλών φαρμάκων.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η φύση της παρατεταμένης αποδέσμευσης του προϊόντος όταν εκτιμώνται οι θεραπευτικές ανάγκες και η ανάρρωση. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την παλιπεριδόνη. Εφαρμόζονται μόνο γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Εξασφαλίζεται και διατηρείται βατός αεραγωγός και εξασφαλίζεται επαρκής οξυγόνωση και αερισμός. Πρέπει να αρχίσει άμεσα καρδιαγγειακή παρακολούθηση και πρέπει να περιλαμβάνει συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση για πιθανές αρρυθμίες. Η υπόταση και η κυκλοφορική καταπληξία πρέπει να αντιμετωπίζονται με τα κατάλληλα μέτρα, όπως η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και/ή συμπαθητικομιμητικών φαρμάκων. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πλύση στομάχου (μετά από διασωλήνωση εφόσον ο ασθενής έχει απώλεια συνείδησης) και η χορήγηση ενεργού άνθρακα μαζί με καθαρτικό. Σε περίπτωση σοβαρών εξωπυραμидικών συμπτωμάτων πρέπει να χορηγηθούν αντιχολινεργικοί παράγοντες. Η στενή επίβλεψη και παρακολούθηση πρέπει να συνεχιστούν μέχρι να αναρρώσει ο ασθενής.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακολογική κατηγορία: Άλλα αντιψυχωσικά, κωδικός ATC: N05AX13

Το INVEGA περιέχει ένα ρακεμικό μείγμα (+) και (-) παλιπεριδόνης.

Μηχανισμός δράσης

Η παλιπεριδόνη είναι ένας εκλεκτικός παράγοντας που αποκλείει τις μονοαμινεργικές δράσεις, οι φαρμακολογικές ιδιότητες του οποίου είναι διαφορετικές από αυτές των παραδοσιακών νευροληπτικών. Η παλιπεριδόνη συνδέεται ισχυρά με τους σεροτονινεργικούς 5-HT₂ και τους ντοπαμινεργικούς D₂- υποδοχείς. Η παλιπεριδόνη επίσης αποκλείει τους άλφα₁- αδρενεργικούς υποδοχείς και, σε ελαφρά μικρότερο βαθμό, τους H₁- ισταμινεργικούς και τους άλφα₂-αδρενεργικούς υποδοχείς. Η φαρμακολογική δράση των (+) και (-) εναντιομερών της παλιπεριδόνης είναι ποιοτικά και ποσοτικά παρόμοια.

Η παλιπεριδόνη δε δεσμεύεται σε χολινεργικούς υποδοχείς. Παρόλο που η παλιπεριδόνη είναι ένας ισχυρός D₂- ανταγωνιστής, που θεωρείται ότι ανακουφίζει τα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας, προκαλεί σε μικρότερο βαθμό καταληψία και μείωση των κινητικών λειτουργιών από ότι τα παραδοσιακά νευροληπτικά. Ο έντονος ανταγωνισμός της σεροτονίνης σε κεντρικό επίπεδο μπορεί να ελαττώνει την τάση της παλιπεριδόνης να προκαλεί εξωπυραμидικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Φαρμακοδυναμικές δράσεις

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του INVEGA αποδείχθηκε σε τρεις πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλές κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 εβδομάδων, σε άτομα που πληρούσαν τα κριτήρια του DSM-IV για τη σχιζοφρένεια. Οι δόσεις του INVEGA, οι οποίες ποίκιλαν μεταξύ των τριών μελετών, κυμαίνονταν από 3 έως 15 mg μια φορά την ημέρα. Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μείωση στη συνολική βαθμολογία της κλίμακας PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), όπως φαίνεται στον ακόλουθο πίνακα. Όλες οι υπό εξέταση δόσεις του INVEGA διαφοροποιήθηκαν από το εικονικό φάρμακο την ημέρα 4 ($p < 0,05$). Τα προκαθορισμένα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλάμβαναν την κλίμακα Personal and Social Performance (PSP) και την κλίμακα Clinical Global Impression- Severity (CGI- S). Και στις τρεις μελέτες, το INVEGA αποδείχθηκε ανώτερο του εικονικού φαρμάκου τόσο στην PSP όσο και στην CGI- S.

Συνολική βαθμολογία στην κλίμακα Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)- Μεταβολή από την Έναρξη μέχρι το Τελικό Σημείο- LOCF για τις μελέτες R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, και R076477-SCH-305: Ομάδα Πρόθεσης-για-Θεραπεία ανάλυσης

	Εικονικό φάρμακο	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
R076477-SCH-303	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Μέση μεταβολή (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
P-value (έναντι Εικονικού φαρμάκου)			<0,001	<0,001	<0,001
Διαφορά Μέσων Ελαχίστων Τετραγώνων (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
R076477-SCH-304	(N=105)		(N=111)		(N=111)
Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη (SD)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Μέση μεταβολή (SD)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
P-value (έναντι Εικονικού φαρμάκου)			0,006		<0,001
Διαφορά Μέσων Ελαχίστων Τετραγώνων (SE)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
R076477-SCH-305	(N=120)	(N=123)		(N=123)	
Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη (SD)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Μέση μεταβολή (SD)	-2,8 (20,89)	- 15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
P-value (έναντι Εικονικού φαρμάκου)		<0,001		<0,001	
Διαφορά Μέσων Ελαχίστων Τετραγώνων (SE)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

Σημείωση: Η αρνητική μεταβολή στη βαθμολογία είναι ενδεικτική βελτίωσης. Και για τις τρεις μελέτες, περιλήφθηκε ένας ενεργός παράγοντας σύγκρισης (ολανζαπίνη σε δόση 10 mg). LOCF= Last Observation Carried Forward (Προώθηση τελευταίας παρατήρησης). Χρησιμοποιήθηκε η έκδοση 1-7

της PANSS. Στη μελέτη R076477-SCH-305 περιλήφθηκε και η δόση των 15 mg, τα αποτελέσματα όμως από αυτήν δεν παρουσιάζονται εδώ, καθότι υπερβαίνει τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 12 mg.

Σε μια μακροχρόνια κλινική δοκιμή, η οποία σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της διατήρησης του αποτελέσματος, το INVEGA αποδείχθηκε σημαντικά πιο αποτελεσματικό από το εικονικό φάρμακο στη διατήρηση του ελέγχου των συμπτωμάτων και στην καθυστέρηση της υποτροπής της σχιζοφρένειας. Αφού αρχικά είχαν λάβει θεραπεία για ένα οξύ επεισόδιο για 6 εβδομάδες και παρέμειναν σταθεροί για 8 εβδομάδες ακόμη με το INVEGA (σε δόσεις που κυμαίνονταν από 3 έως 15 mg μία φορά την ημέρα), οι ασθενείς στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν κατά διπλά τυφλό τρόπο για να συνεχίσουν τη θεραπεία είτε με INVEGA είτε με εικονικό φάρμακο, ωστόσο εμφάνιζαν υποτροπή των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας. Η δοκιμή τερματίστηκε πρόωρα για λόγους αποτελεσματικότητας, αφού φάνηκε ότι απαιτούνταν σημαντικά μεγαλύτερος χρόνος μέχρι την υποτροπή σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με το INVEGA συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ($p=0.0053$).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της παλιπεριδόνης, μετά από χορήγηση του INVEGA, είναι ανάλογη της δόσης, εντός του κλινικά συνιστώμενου δοσολογικού εύρους (3 έως 12 mg).

Απορρόφηση

Μετά από την εφάπαξ χορήγηση, το INVEGA εμφανίζει ένα σταδιακά αυξανόμενο ρυθμό απελευθέρωσης, οδηγώντας σε μια σταθερή αύξηση των επιπέδων πλάσματος της παλιπεριδόνης μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος (C_{max}) περίπου στις 24 ώρες από τη χορήγηση. Με την εφάπαξ καθημερινή χορήγηση του INVEGA, σταθερά επίπεδα πλάσματος της παλιπεριδόνης επιτυγχάνονται μετά από 4- 5 ημέρες από την έναρξη της χορήγησης στους περισσότερους ασθενείς.

Η παλιπεριδόνη είναι ο ενεργός μεταβολίτης της ρισπεριδόνης. Τα χαρακτηριστικά της απελευθέρωσης του INVEGA έχουν ως αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση των διακυμάνσεων μεταξύ μέγιστης- ελάχιστης συγκέντρωσης, συγκριτικά με αυτά που παρατηρούνται με την άμεση απελευθέρωση ρισπεριδόνης (δείκτης διακύμανσης 38% έναντι 125%).

Η απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της παλιπεριδόνης μετά από τη χορήγηση του INVEGA είναι 28% (90% CI των 23%-33%).

Η χορήγηση των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης της παλιπεριδόνης μαζί με ένα τυπικό γεύμα πλούσιο σε λίπη/πλούσιο σε θερμίδες αυξάνει τη C_{max} και την AUC της παλιπεριδόνης κατά 50 -60% σε σχέση με τη χορήγησή της σε κατάσταση νηστείας.

Κατανομή

Η παλιπεριδόνη κατανέμεται ταχέως. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής είναι 487 λίτρα. Η παλιπεριδόνη συνδέεται με τις πρωτεΐνες πλάσματος κατά 74%. Συνδέεται κυρίως με την α_1 - όξινη γλυκοπρωτεΐνη και τη λευκοματίνη.

Βιομετατροπή και Απομάκρυνση

Μία εβδομάδα μετά την εφάπαξ χορήγηση από του στόματος 1 mg άμεσης αποδέσμευσης ^{14}C -παλιπεριδόνης, το 59% της δόσης απεκκρίθηκε αναλλοίωτο στα ούρα, δείχνοντας ότι η παλιπεριδόνη δε μεταβολίζεται εκτενώς από το ήπαρ. Περίπου το 80% του χορηγούμενου ραδιοσημασμένου φαρμάκου ανακτήθηκε στα ούρα και το 11% στα κόπρανα. Τέσσερις μεταβολικές οδοί έχουν αναγνωριστεί *in vivo*, καμία από τις οποίες δεν αντιστοιχούσε σε περισσότερο από 6.5% της δόσης: αποακυλίωση, υδροξυλίωση, αφυδρογόνωση και εκτομή της βενζισοξαζόλης. Μολονότι οι *in vitro* μελέτες έδειξαν κάποια συμμετοχή του CYP2D6 και του CYP3A4 στο μεταβολισμό της παλιπεριδόνης, δεν υπάρχουν αποδείξεις *in vivo* ότι τα ισόενζυμα αυτά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της παλιπεριδόνης. Οι αναλύσεις της φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό δεν έδειξαν κάποια ορατή διαφορά στη φαινόμενη κάθαρση της παλιπεριδόνης, μετά από χορήγηση του INVEGA, μεταξύ των ατόμων που μεταβολίζουν εκτενώς και αυτών που μεταβολίζουν φτωχά τα

υποστρώματα του ενζύμου CYP2D6. *In vitro* μελέτες με ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμιακά ένζυμα έδειξαν ότι η παλιπεριδόνη δεν αναστέλλει σημαντικά το μεταβολισμό φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450, περιλαμβανομένων των CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 και CYP3A5. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την οριστική απέκκριση της παλιπεριδόνης είναι περίπου 23 ώρες.

In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι η παλιπεριδόνη είναι ένα υπόστρωμα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης και ένας ασθενής αναστολέας της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης σε υψηλές συγκεντρώσεις. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα *in vivo* δεδομένα και η κλινική συσχέτιση είναι άγνωστη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η παλιπεριδόνη δε μεταβολίζεται εκτενώς από το ήπαρ. Σε μια μελέτη με ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (τάξη Β κατά Child- Pugh), οι συγκεντρώσεις πλάσματος της ελεύθερης παλιπεριδόνης ήταν παρόμοιες με αυτές υγιών ατόμων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (τάξη C κατά Child- Pugh).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η απέκκριση της παλιπεριδόνης ελαττώνεται καθώς μειώνεται η νεφρική λειτουργία. Η ολική κάθαρση της παλιπεριδόνης ήταν μειωμένη κατά 32% σε ασθενείς με ήπια (CrCl = 50 έως < 80 ml/min), κατά 64% με μέτρια (CrCl = 30 έως < 50 ml/min) και κατά 71% με σοβαρή (CrCl < 30 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία. Ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής απομάκρυνσης της παλιπεριδόνης ήταν 24, 40 και 51 ώρες σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, συγκριτικά με τις 23 ώρες σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl ≥ 80 ml/min).

Ηλικιωμένοι

Δεδομένα από μια μελέτη φαρμακοκινητικής σε ηλικιωμένα άτομα (≥ 65 ετών, n = 26) έδειξαν ότι η φαινόμενη κάθαρση στη σταθεροποιημένη κατάσταση της παλιπεριδόνης μετά από χορήγηση του INVEGA ήταν 20% χαμηλότερη σε σχέση με αυτή ενηλίκων ατόμων (18- 45 ετών, n = 28). Ωστόσο, δεν υπήρχε διακριτή επίδραση της ηλικίας στην ανάλυση φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό σχιζοφρενών ασθενών, μετά από διόρθωση για τις σχετιζόμενες με την ηλικία μειώσεις της κάθαρσης κρεατινίνης.

Φυλή

Η ανάλυση της φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό δεν ανέδειξε σχετικές με τη φυλή διαφορές στη φαρμακοκινητική της παλιπεριδόνης μετά από τη χορήγηση του INVEGA.

Φύλο

Η φαινομενική κάθαρση της παλιπεριδόνης μετά από χορήγηση του INVEGA είναι περίπου 19% χαμηλότερη στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες. Η διαφορά αυτή οφείλεται κατά ένα μεγάλο μέρος στις διαφορές στην χωρίς λίπος σωματική μάζα και στην κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Κάπνισμα

Με βάση *in vitro* μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα ηπατικά ένζυμα, η παλιπεριδόνη δεν αποτελεί υπόστρωμα του ενζύμου CYP1A2, επομένως το κάπνισμα δεν πρέπει να έχει κάποια επίδραση στη φαρμακοκινητική της παλιπεριδόνης. Μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό έδειξε μια ελαφρά μειωμένη έκθεση στην παλιπεριδόνη στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές. Ωστόσο, η διαφορά αυτή δεν είναι πιθανό να έχει κλινική σημασία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων της παλιπεριδόνης σε αρουραίους και σκύλους κατέδειξαν κυρίως φαρμακολογικές επιδράσεις, όπως καταστολή και επαγόμενες από την προλακτίνη επιπτώσεις στους μαζικούς αδένες και στα γεννητικά όργανα. Η παλιπεριδόνη δεν ήταν τερατογόνος στους αρουραίους και στα κουνέλια. Σε μελέτες αναπαραγωγής αρουραίων με ρισπεριδόνη, η οποία μετατρέπεται εκτεταμένα σε παλιπεριδόνη στους αρουραίους και στον άνθρωπο, παρατηρήθηκαν

ανεπιθύμητες επιδράσεις στο βάρος γέννησης και στην επιβίωση των απογόνων. Άλλοι ανταγωνιστές της ντοπαμίνης, όταν χορηγήθηκαν σε κυοφορούντα ζώα, προκάλεσαν αρνητικές επιδράσεις στη μάθηση και στην κινητική ανάπτυξη των απογόνων. Η παλιπεριδόνη δεν ήταν γονοτοξική σε μια σειρά δοκιμασιών. Σε μελέτες καρκινογένεσης με από του στόματος χορήγηση ρισπεριδόνης σε αρουραίους και ποντίκια, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα αδενώματα της υπόφυσης (ποντίκια), στα αδενώματα της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος (αρουραίοι) και στα αδενώματα των μαζικών αδένων (και στα δύο είδη). Οι όγκοι αυτοί μπορεί να αποδοθούν στον παρατεταμένο ανταγωνισμό της ντοπαμίνης στους D2- υποδοχείς και στην υπερπρολακτιναιμία. Η σχέση των ευρημάτων για τους όγκους στα τρωκτικά με τον κίνδυνο παρόμοιων όγκων στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Επικαλυμμένος πυρήνας δισκίου:

Οξείδιο του πολυαιθυλενίου 200K
Νάτριο χλωριούχο
Ποβιδόνη (K29- 32)
Στεατικό οξύ
Βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο E321
Οξείδιο του πολυαιθυλενίου 7000K
Σιδήρου ΙΙΙ οξείδιο (ερυθρό) E172
Σιδήρου ΙΙΙ οξείδιο (κίτρινο) E 172
Υδροξυαιθυλοκυτταρίνη
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Κυτταρίνη οξική

Έγχρωμη επικάλυψη:

Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξείδιο E171
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400
Σιδήρου ΙΙΙ οξείδιο (κίτρινο) E172
Κηρός καρναούβης

Μελάνι εκτύπωσης:

Σιδήρου οξείδιο (μέλαν) E172
Προπυλενογλυκόλη
Υπρομελλόζη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φιάλες: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Διατηρείται τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Κυψέλες: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες:

Λευκή, υψηλής πυκνότητας φιάλη από πολυαιθυλένιο (HDPE) με σφραγίδα ασφαλείας και πώμα προστασίας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο. Κάθε φιάλη περιέχει δύο σακίδια του 1 γραμμαρίου με προσροφητική γέλη σιλικόνης (διοξείδιο του πυριτίου) (τα σακίδια αποτελούνται από εγκεκριμένο για τρόφιμα πολυαιθυλένιο).

Οι φιάλες διατίθενται σε συσκευασίες των 30 και των 350 δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Κυψέλες:

- Πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με επίστρωση μεμβράνης πολυχλωρο-τριφθοροαιθυλενίου (PCTFE)/ αλουμινίου.

Διατίθενται σε συσκευασίες των 28, 30, 49, 56 και 98 δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Ή

- Λευκό πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με επίστρωση μεμβράνης πολυχλωρο-τριφθοροαιθυλενίου (PCTFE)/ αλουμινίου.

Διατίθενται σε συσκευασίες των 28, 30, 49, 56 και 98 δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Ή

- Προσανατολισμένο πολυαμίδιο (OPA)- αλουμίνιο με επίστρωση μεμβράνης πολυβινυλοχλωρίδιου (PVC)/ αλουμινίου.

Διατίθενται σε συσκευασίες των 28, 49, 56 και 98 δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Βέλγιο.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

<{HH/MM/EEEE}><{HHμήναςEEEE}>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
IT-04010 Borgo San Michele
Latina
Ιταλία

B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **ΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

- **ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

Δεν εφαρμόζεται.

- **ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ**

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας πρέπει να διασφαλίσει ότι υπάρχει διαθέσιμο σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης και λειτουργεί πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά και για όσο χρονικό διάστημα το προϊόν που κυκλοφορεί παραμένει σε χρήση.

Ένα επικαιροποιημένο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου πρέπει να παρέχεται σύμφωνα με την οδηγία της CHMP για το Σύστημα Διαχείρισης Κινδύνου για φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης χρήσης.