

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

INVEGA, 3 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
INVEGA, 6 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
INVEGA, 9 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
INVEGA, 12 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 3 mg paliperydonu
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 6 mg paliperydonu
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 9 mg paliperydonu
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 12 mg paliperydonu

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletki 3 mg zawiera 13,2 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Trójwarstwowe podłużne białe tabletki w kształcie kapsułki o długości 11 mm i średnicy 5 mm z napisem „PAL 3”.

Trójwarstwowe podłużne beżowe tabletki w kształcie kapsułki o długości 11 mm i średnicy 5 mm z napisem „PAL 6”.

Trójwarstwowe podłużne różowe tabletki w kształcie kapsułki o długości 11 mm i średnicy 5 mm z napisem „PAL 9”.

Trójwarstwowe podłużne żółte tabletki w kształcie kapsułki o długości 11 mm i średnicy 5 mm z napisem „PAL 12”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt INVEGA wskazany jest w leczeniu schizofrenii u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 15 lat.

Produkt INVEGA wskazany jest w leczeniu zaburzeń schizoafektywnych u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Schizofrenia (dorośli)

Zalecana dawka produktu INVEGA w leczeniu schizofrenii u dorosłych wynosi 6 mg raz na dobę, podawana rano. Nie jest wymagane stopniowe zwiększanie dawki na początku leczenia. U niektórych pacjentów korzystne może być zastosowanie leku w dawkach mniejszych lub większych, w zakresie zalecanych dawek wynoszących od 3 mg do 12 mg raz na dobę. Jeśli jest wskazane dostosowanie dawki, należy to zrobić jedynie po ponownej ocenie stanu klinicznego pacjenta. Gdy wskazane jest zwiększenie dawki, zaleca się zwiększać ją o 3 mg/dobę, w odstępach czasowych dłuższych niż 5 dni.

Zaburzenia schizoafektywne (dorośli)

Zalecana dawka produktu INVEGA w leczeniu zaburzeń schizoafektywnych u dorosłych wynosi 6 mg raz na dobę, podawana rano. Nie jest wymagane stopniowe zwiększanie dawki na początku leczenia. U niektórych pacjentów korzystne może być zastosowanie leku w dawkach większych, w zakresie

zalecanych dawek wynoszących od 6 mg do 12 mg raz na dobę. Jeśli jest wskazane dostosowanie dawki, należy to zrobić jedynie po ponownej ocenie stanu klinicznego pacjenta. Gdy wskazane jest zwiększenie dawki, zaleca się zwiększać ją o 3 mg/dobę, w odstępach czasowych dłuższych niż 4 dni.

Przestawianie na inne leki przeciwpsychotyczne

Brak zbieranych systematycznie danych dotyczących przestawiania pacjentów z leczenia produktem INVEGA na inne leki przeciwpsychotyczne. Podczas przestawiania pacjenta na inny lek przeciwpsychotyczny ze względów medycznie uzasadnionych konieczny jest nadzór lekarza z powodu różnych profili farmakodynamicznych i farmakokinetycznych leków przeciwpsychotycznych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dla pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek (≥ 80 ml/min.) zalecane dawki są takie same, jak dla pacjentów dorosłych z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek może być jednak osłabiona, toteż może się okazać konieczne dostosowanie dawki leku w zależności od wydolności nerek (patrz poniżej - „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”). Produkt INVEGA powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem i czynnikami ryzyka udaru (patrz punkt 4.4). Nie badano bezpieczeństwa ani skuteczności produktu INVEGA u pacjentów w wieku >65 lat z zaburzeniami schizoafektywnymi.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ produkt INVEGA nie był badany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, zalecana jest ostrożność u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Dla pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 50 do <80 ml/min.) zalecana dawka początkowa wynosi 3 mg raz na dobę. Dawka może być zwiększona do 6 mg raz na dobę w oparciu o odpowiedź kliniczną i tolerancję.

Dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (klirens kreatyniny ≥ 10 do <50 ml/min.) zalecana początkowa dawka produktu INVEGA wynosi 3 mg co drugi dzień, która może być zwiększona do 3 mg raz na dobę po ponownej ocenie stanu klinicznego pacjenta. Ponieważ produkt INVEGA nie był badany u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min, nie jest zalecane stosowanie produktu u tych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Schizofrenia: Zalecana dawka początkowa produktu INVEGA w leczeniu schizofrenii u młodzieży w wieku co najmniej 15 lat wynosi 3 mg raz na dobę, podawana rano.

Młodzież o masie ciała < 51 kg: maksymalna zalecana dawka dobową produktu INVEGA wynosi 6 mg.

Młodzież o masie ciała ≥ 51 kg: maksymalna zalecana dawka dobową produktu INVEGA wynosi 12 mg.

Jeśli jest wskazane dostosowanie dawki, należy to zrobić jedynie po ponownej ocenie stanu klinicznego pacjenta. Gdy wskazane jest zwiększenie dawki, zaleca się zwiększać ją o 3 mg/dobę, zwykle w odstępach czasowych dłuższych niż 5 dni. Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności produktu INVEGA u młodzieży w wieku od 12 do 14 lat. Aktualnie dostępne dane opisano w punktach 4.8 i 5.1 lecz nie ustalono zaleceń dawkowania. Nie ma wskazań do zastosowania produktu INVEGA u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Zaburzenia schizoafektywne: Nie badano ani nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu INVEGA w leczeniu zaburzeń schizoafektywnych u pacjentów w wieku od 12 do 17 lat. Nie ma wskazań do zastosowania produktu INVEGA u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Inne specjalne populacje

Nie zaleca się dostosowywania dawki produktu INVEGA w oparciu o płeć, rasę czy palenie tytoniu.

Sposób podawania

Produkt INVEGA przeznaczony jest do stosowania doustnego.

Produkt INVEGA należy połykać w całości, popijając płynem. Tabletek nie należy żuć, dzielić ani kruszyć. Substancja czynna znajduje się w niewchłanialnej otoczce zaprojektowanej tak, aby uwalniać substancję czynną w kontrolowanym tempie. Otoczka tabletki wraz z nierozpuszczalnymi składnikami rdzenia jest wydalana z organizmu. Pacjenci nie powinni niepokoić się, jeśli czasami zauważą w kale coś, co wyglądem przypomina tabletkę.

Podawanie produktu INVEGA należy ustalić w odniesieniu do przyjmowania pokarmów (patrz punkt 5.2). Pacjent powinien zostać pouczony, aby zawsze przyjmować produkt INVEGA na czczo albo zawsze przyjmować go razem ze śniadaniem. Nie zmieniać sposobu przyjmowania na czczo na przyjmowanie razem z posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, rysperydon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentów z zaburzeniami schizoafektywnymi leczonych paliperydonem należy poddawać ścisłej obserwacji pod kątem ewentualnej zmiany objawów z maniakalnych na depresyjne.

Odstęp QT

Należy zachować ostrożność, gdy produkt INVEGA jest przepisywany pacjentom z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego albo wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym oraz podczas jednoczesnego stosowania innych leków wydłużających odstęg QT.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

W związku ze stosowaniem paliperydonu zgłaszano występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego (*Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS*) charakteryzującego się hipertermią, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zmianami stanu świadomości i zwiększeniem aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy. Dodatkowe objawy kliniczne mogą obejmować: mioglobinurię (rabdomioliza) i ostre zaburzenia czynności nerek. W razie wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych lub podmiotowych wskazujących na NMS należy odstawić wszystkie leki przeciwpsychotyczne, w tym produkt INVEGA.

Dyskinezy późne/objawy pozapiramidowe

Stosowanie leków o właściwościach antagonisty receptora dopaminy wiązało się z rozwojem dyskinez późnych, cechujących się występowaniem rytmicznych ruchów mimowolnych, głównie języka i (lub) mięśni twarzy. Jeśli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe dyskinez późnych, należy rozważyć odstawienie wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym produktu INVEGA.

Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki psychostymulujące (np. metylofenidat) i paliperydon, gdyż mogą wystąpić objawy pozapiramidowe podczas dostosowywania dawki jednego lub obu leków. Zaleca się stopniowe wycofywanie terapii stymulantem (patrz punkt 4.5).

Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych w tym produktu leczniczego INVEGA stwierdzano wystąpienie leukopenii, neutropenii i agranulocytozy. Agranulocytozę po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo rzadko (<1/10 000 pacjentów). Pacjentów z istotną klinicznie leukopenią lub polekową leukopenią/neutropenią w wywiadzie należy obserwować przez pierwszych kilka miesięcy terapii. Należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego INVEGA przy pierwszym

objawie znaczącego klinicznie zmniejszenia liczby leukocytów, wobec braku innych czynników przyczynowych. Pacjentów z istotną klinicznie neutropenią należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich gorączka lub inne objawy przedmiotowe lub podmiotowe infekcji oraz podjąć natychmiastowe leczenie w razie wystąpienia takich objawów. U pacjentów z ciężką neutropenią (bezwzględna liczba neutrofilów $<1 \times 10^9/l$) należy przerwać stosowanie produktu leczniczego INVEGA i badać liczbę leukocytów do momentu powrotu wyniku do normy.

Hiperglikemia i cukrzyca

Podczas leczenia paliperydonem stwierdzano wystąpienie hiperglikemii, cukrzycy i zaostrzenia przebiegu wcześniej występującej cukrzycy. W niektórych przypadkach zgłaszano wcześniej zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Związek z kwasimą ketonową był zgłaszany bardzo rzadko, a ze śpiączką cukrzycową rzadko. Zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej zgodnie z wytycznymi terapii przeciwpsychotycznej. Pacjentów leczonych jakimkolwiek atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, w tym produktem leczniczym INVEGA, należy obserwować pod kątem występowania objawów hiperglikemii (takich jak: polidypsja, poliuria, nadmierne łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą należy regularnie badać, czy nie pogarsza się u nich kontrola glikemii.

Zwiększenie masy ciała

Podczas stosowania produktu INVEGA zgłaszano znaczne zwiększenie masy ciała. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

Hiperprolaktynemia

Badania hodowli tkankowych wskazują, że prolaktyna może stymulować wzrost komórek nowotworowych w guzach piersi u ludzi. Chociaż nie stwierdzono do tej pory w badaniach klinicznych ani epidemiologicznych wyraźnego związku z podawanymi lekami przeciwpsychotycznymi, należy zachować ostrożność u pacjentów z wywiadem w tym kierunku. Paliperydon należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej guzami prolaktynozależnymi.

Niedociśnienie ortostatyczne

Ze względu na działanie blokujące receptory alfa-adrenergiczne paliperydon może wywoływać u niektórych pacjentów niedociśnienie ortostatyczne. Na podstawie zebranych danych pochodzących z trzech trwających po 6 tygodni badań z grupą kontrolną placebo, przeprowadzonych z użyciem produktu INVEGA w ustalonej dawce (3 mg, 6 mg, 9 mg i 12 mg) stwierdzono, że niedociśnienie ortostatyczne występowało u 2,5% pacjentów leczonych produktem INVEGA w porównaniu z 0,8% pacjentów otrzymujących placebo. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu INVEGA u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (np.: niewydolność serca, zawał lub niedokrwienie mięśnia sercowego, zaburzenia przewodzenia), z chorobą naczyń mózgowych lub zaburzeniami predysponującymi do wystąpienia niedociśnienia (np.: odwodnienie i hipowolemia).

Drgawki

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu INVEGA u pacjentów z drgawkami w wywiadzie lub z innymi stanami, które mogą obniżać próg drgawkowy.

Możliwość rozwoju niedrożności przewodu pokarmowego

Ze względu na to, że tabletki INVEGA nie odkształcają się i nie zmieniają w przewodzie pokarmowym swojego kształtu w sposób znaczący, zwykle nie należy podawać produktu INVEGA pacjentom z istniejącym uprzednio znacznym zwężeniem przewodu pokarmowego (patologicznym lub jatrogennym) ani pacjentom z dysfagią, czy mającym istotne trudności z połykaniem tabletek. Istnieją rzadkie doniesienia o objawach niedrożności związanych z przyjmowaniem leków w postaci niezmieniających kształtu produktów o kontrolowanym uwalnianiu u pacjentów ze stwierdzonym zwężeniem w obrębie przewodu pokarmowego. Ze względu na to, że INVEGA jest produktem o kontrolowanym uwalnianiu, lek można stosować jedynie u pacjentów, którzy są w stanie połknąć tabletkę w całości.

Stany skróconego czasu pasażu żołądkowo-jelitowego

Stany prowadzące do skrócenia czasu pasażu żołądkowo-jelitowego, np.: choroby związane z przewlekłą ciężką biegunką, mogą skutkować zmniejszonym wchłanianiem paliperydonu.

Zaburzenia czynności nerek

Stężenia paliperydonu w osoczu są zwiększone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i dlatego może być konieczne dostosowanie dawki u niektórych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Brak danych dotyczących pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min. Nie należy stosować paliperydonu u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji *Child-Pugh*). Należy zachować ostrożność, gdy paliperydon jest stosowany u tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

Nie badano stosowania produktu INVEGA u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem.

Przyjmuje się doświadczenia dotyczące rysperydonu jako wiążące również dla paliperydonu.

Umieralność ogólna

W metaanalizie 17 badań klinicznych z grupą kontrolną stwierdzono zwiększone ryzyko zgonu pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem leczonych innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym rysperydonem, aripiprazolem, olanzapiną i kwetiapiną w porównaniu do placebo. U pacjentów leczonych rysperydonem umieralność wyniosła 4% w porównaniu do 3,1% dla placebo.

Reakcje niepożądane dotyczące naczyń mózgowych

W randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo przeprowadzonych w populacji pacjentów z otępieniem, leczonych innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym rysperydonem, aripiprazolem i olanzapiną, obserwowano około 3-krotnie większe ryzyko wystąpienia niepożądanych reakcji dotyczących naczyń mózgowych. Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany. Produkt INVEGA powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, z czynnikami ryzyka udaru.

Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy'ego

Zalecając stosowanie produktu INVEGA pacjentom z chorobą Parkinsona lub otępieniem z obecnością ciał Lewy'ego (*Dementia with Lewy Bodies, DLB*), lekarze powinni rozważyć ryzyko i korzyści ze względu na możliwe zwiększone ryzyko złośliwego zespołu neuroleptycznego i możliwą zwiększoną wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne w obu tych grupach pacjentów.

Objawy zwiększonej wrażliwości na leki przeciwpsychotyczne mogą obejmować: splątanie, zaburzenie świadomości, niestabilność postawy z częstymi upadkami, które towarzyszą objawom pozapiramidowym.

Priapizm

Donoszono o przypadkach priapizmu wywołanych przez przeciwpsychotyczne produkty lecznicze (do których należy rysperydon) stosowane łącznie z lekami o działaniu blokującym receptory alfa-adrenergiczne. Podczas obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano również przypadki priapizmu wywołane przez paliperydon, będący aktywnym metabolitem rysperydonu. Należy poinformować pacjentów, aby natychmiast zgłosili się do lekarza, jeśli objawy priapizmu nie ustąpią w ciągu 3-4 godzin.

Regulacja temperatury ciała

Przeciwpsychotycznym produktom leczniczym przypisywano właściwość zakłócania zdolności organizmu do obniżania podstawowej temperatury ciała. Zaleca się zachowanie odpowiedniej ostrożności w przypadku przepisywania produktu INVEGA pacjentom, u których mogą wystąpić warunki sprzyjające podwyższeniu podstawowej temperatury ciała, np.: pacjentom podejmującym

intensywny wysiłek fizyczny, narażonym na działanie ekstremalnie wysokich temperatur, przyjmującym jednocześnie leki o działaniu przeciwcholinergicznym lub odwodnionym.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania przeciwpsychotycznych produktów leczniczych zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE). U pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne często występują nabyte czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, dlatego przed i w trakcie stosowania produktu INVEGA należy wykryć wszystkie możliwe czynniki ryzyka tej choroby oraz podjąć środki zapobiegawcze.

Działanie przeciwwymiotne

W badaniach przedklinicznych z użyciem paliperidonu obserwowano działanie przeciwwymiotne. W przypadku stosowania leku u ludzi działanie to może maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania niektórych leków lub stany, takie jak niedrożność jelit, zespół Reye'a i nowotwór mózgu.

Dzieci i młodzież

Należy obserwować działanie sedatywne produktu INVEGA w tej populacji. Zmiana pory przyjmowania produktu INVEGA może zmniejszyć wpływ sedatywny na pacjenta.

Z powodu możliwego wpływu dłuższej trwającej hiperprolaktynemii na rozwój i dojrzewanie płciowe u młodzieży, należy rozważyć regularną ocenę kliniczną stanu endokrynologicznego, w tym pomiary wzrostu, masy ciała, dojrzewania płciowego, miesiączkowania i innych możliwych działań zależnych od prolaktyny.

Podczas leczenia produktem INVEGA należy również prowadzić regularne badania objawów pozapiramidowych i innych zaburzeń ruchu.

Szczególne zalecenia dawkowania u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2.

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tętnicy

U pacjentów przyjmujących leki o działaniu antagonistycznym na receptory alfa 1a-adrenergiczne, takie jak INVEGA, stwierdzano podczas operacji usunięcia zaćmy śródoperacyjny zespół wiotkiej tętnicy (ang. *Intraoperative floppy iris syndrome*, IFIS) (patrz punkt 4.8).

Zespół IFIS może zwiększać ryzyko powikłań ocznych w trakcie i po zabiegu. Przed zabiegiem trzeba poinformować wykonującego go okulistę o aktualnym lub wcześniejszym przyjmowaniu leków o działaniu antagonistycznym na receptory alfa 1a-adrenergiczne. Nie ustalono możliwych korzyści z odstawienia leków blokujących receptory alfa1 przed zabiegiem usunięcia zaćmy i należy to rozważyć wobec ryzyka przerwania leczenia przeciwpsychotycznego.

Substancje pomocnicze

Zawartość laktozy (dotyczy tylko tabletek 3 mg)

Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zalecana jest ostrożność podczas przepisywania produktu INVEGA jednocześnie z lekami wydłużającymi odstęp QT, takimi jak leki przeciwartmicyjne klasy IA (np.: chinidyna, dyzopyramid), leki przeciwartmicyjne klasy III (np.: amiodaron, sotalol), niektóre leki przeciwhistaminowe, niektóre inne leki przeciwpsychotyczne oraz niektóre leki przeciw malarii (np.: meflokina).

Możliwość wpływu produktu INVEGA na inne leki

Nie należy się spodziewać, aby paliperydon powodował znaczące klinicznie interakcje farmakokinetyczne z lekami metabolizowanymi przez izoenzymy cytochromu P-450. Badania *in vitro* wskazują, że paliperydon nie indukuje aktywności CYP1A2.

Ze względu na zasadniczy wpływ paliperydonu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) (patrz punkt 4.8) należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu INVEGA jednocześnie z innymi lekami działającymi ośrodkowo np.: anksjolityki, większość leków przeciwpsychotycznych, leki nasenne, opioidy itp. lub z alkoholem.

Paliperydon może antagonizować działanie lewodopy i innych agonistów dopaminy. Jeśli to skojarzenie uważane jest za konieczne, szczególnie w zaawansowanej fazie choroby Parkinsona, należy zastosować najmniejsze skuteczne dawki każdego z leków.

Z powodu możliwości wywoływania niedociśnienia ortostatycznego (patrz punkt 4.4) można obserwować wpływ addycyjny podczas jednoczesnego stosowania produktu INVEGA z innymi produktami leczniczymi mającymi podobne właściwości np.: inne leki przeciwpsychotyczne, leki trójpierścieniowe.

Należy zachować ostrożność, gdy paliperydon jest podawany razem z innymi lekami obniżającymi próg drgawkowy (np.: pochodne fenotiazyny lub butyrofenonu, klozapina, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne lub selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, tramadol, meflokina itp.).

Nie badano interakcji pomiędzy produktem INVEGA a litem, jednak interakcja farmakokinetyczna jest mało prawdopodobna.

Jednoczesne podawanie produktu INVEGA 12 mg raz na dobę z tabletkami o przedłużonym uwalnianiu zawierającymi sól sodową diwalproinianu (500 mg do 2000 mg raz na dobę) nie miało wpływu na farmakokinetykę walproinianu w stanie stacjonarnym. Jednoczesne podawanie produktu INVEGA z tabletkami o przedłużonym uwalnianiu zawierającymi sól sodową diwalproinianu zwiększyło ekspozycję na paliperydon (patrz niżej).

Możliwość wpływu innych leków na produkt INVEGA

Wyniki badań *in vitro* wskazują na to, że CYP2D6 i CYP3A4 mogą w minimalnym stopniu uczestniczyć w metabolizmie paliperydonu, lecz nie stwierdzono ani w warunkach *in vitro* ani *in vivo*, aby te izoenzymy miały istotne znaczenie w metabolizmie paliperydonu.

Jednoczesne podawanie produktu INVEGA z paroksetyną, silnym inhibitorem CYP2D6, nie wykazało znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę paliperydonu. Badania *in vitro* wykazały, że paliperydon jest substratem glikoproteiny P (P-gp).

Jednoczesne stosowanie produktu INVEGA raz na dobę z karbamazepiną w dawce 200 mg dwa razy na dobę powodowało zmniejszenie o około 37% w stanie stacjonarnym średniej wartości C_{max} i AUC paliperydonu. To zmniejszenie jest spowodowane w znacznej mierze zwiększeniem klirensu nerkowego paliperydonu o 35% jako prawdopodobny efekt indukcji glikoproteiny P przez karbamazepinę w nerkach. Niewielkie zmniejszenie ilości substancji czynnej wydalanej w postaci niezmienionej w moczu sugeruje, że istnieje niewielki wpływ na metabolizm z udziałem cytochromu czy biodostępność paliperydonu podczas jednoczesnego stosowania z karbamazepiną. Bardziej znaczące zmniejszenie stężeń paliperydonu w osoczu mogłyby występować po większych dawkach karbamazepiny. W momencie rozpoczęcia podawania karbamazepiny należy ponownie ocenić dawkę produktu INVEGA i w razie potrzeby ją zwiększyć. Odwrotnie w momencie odstawienia karbamazepiny należy ponownie ocenić dawkę produktu INVEGA i w razie potrzeby ją zmniejszyć. Od 2 do 3 tygodni zajmuje osiągnięcie pełnej indukcji i w podobnym okresie od odstawienia induktora efekt się kończy. Inne produkty lecznicze czy zioła, które są induktorami np.: ryfampicyna czy dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), mogą mieć podobny wpływ na paliperydon.

Produkty lecznicze wpływające na czas pasażu żołądkowo–jelitowego mogą zaburzać wchłanianie paliperydonu np.: metoklopramid.

Jednoczesne podanie jednej dawki produktu INVEGA 12 mg z tabletkami o przedłużonym uwalnianiu zawierającymi sól sodową diwalproinianu (dwie tabletki 500 mg raz na dobę) spowodowało wzrost przeciętnie o 50% średniej wartości C_{max} i AUC paliperydonu. Należy rozważyć zmniejszenie po ocenie klinicznej dawki produktu INVEGA, jeśli jest on podawany jednocześnie z walproinianem.

Jednoczesne stosowanie produktu INVEGA z rysperydonem

Jednoczesne stosowanie produktu INVEGA z doustnie podawanym rysperydonem nie jest zalecane, ponieważ paliperydon jest aktywnym metabolitem rysperydonu i to połączenie może prowadzić do dodatkowej ekspozycji na paliperydon.

Jednoczesne stosowanie produktu INVEGA z lekami psychostymulującymi

Jednoczesne stosowanie leków psychostymulujących (np. metylofenidatu) z paliperydonem może prowadzić do wystąpienia objawów pozapiramidowych po zmianie jednego lub obu leków (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania paliperydonu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują działania teratogennego paliperydonu, lecz obserwowano inny rodzaj toksycznego wpływu na rozród (patrz punkt 5.3). Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym paliperydonu) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić działania niepożądane, w tym zaburzenia pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienia o różnym nasileniu i czasie trwania po porodzie. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z karmieniem. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie monitorowane. Produktu INVEGA nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli podczas ciąży konieczne jest przerwanie leczenia, nie powinno być dokonane nagle.

Karmienie piersią

Paliperydon przenika do mleka ludzkiego w takiej ilości, że prawdopodobny jest jego wpływ na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, jeśli karmiące kobiety przyjmują dawki terapeutyczne. Nie należy stosować produktu INVEGA w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie wykazano wpływu na płodność w badaniach nieklinicznych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Paliperydon może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn z powodu potencjalnego wpływu na układ nerwowy i wzrok (patrz punkt 4.8). Dlatego należy zalecić pacjentom powstrzymanie się od prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn do czasu poznania ich indywidualnej wrażliwości na działanie produktu INVEGA.

4.8 Działania niepożądane

Dorośli

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych w badaniach klinicznych u dorosłych działań niepożądanych leku należały: ból głowy, bezsenność, sedacja/senność, parkinsonizm, akatyzja, tachykardia, drżenie, dystonia, zakażenie górnych dróg oddechowych, lęk, zawroty głowy, zwiększenie masy ciała,

nudności, pobudzenie, zaparcia, wymioty, zmęczenie, depresja, niestrawność, biegunka, suchość śluzówki jamy ustnej, ból zębów, ból mięśniowo-szkieletowy, nadciśnienie, astenia, ból pleców, wydłużenie odstępu QT i kaszel.

Działania niepożądane przypuszczalnie zależne od dawki leku to: ból głowy, sedacja/senność, parkinsonizm, akatyzya, tachykardia, dystonia, zawroty głowy, drżenie, zakażenie górnych dróg oddechowych, niestrawność oraz ból mięśniowo-szkieletowy.

W badaniach zaburzeń schizofektywnych obserwowano działania niepożądane u większego odsetka pacjentów ze wszystkich grup dawkowania produktu INVEGA otrzymujących jednocześnie antydepresanty lub stabilizatory nastroju niż u pacjentów leczonych wyłącznie produktem INVEGA.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymienione są wszystkie działania niepożądane obserwowane u dorosłych w trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu z częstością występowania ustaloną na podstawie badań klinicznych produktu INVEGA. Częstość i uporządkowanie grup układowo-narządowych zgodnie z terminologią MedDRA: *bardzo często* ($\geq 1/10$), *często* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *niezbyt często* ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), *rzadko* ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), *bardzo rzadko* ($< 1/10\ 000$) i *nieznana* (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane				
	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenie dróg moczowych, grypa	zapalenie płuc, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie ucha, zapalenie migdałków	zakażenie oka, grzybica paznokci, zapalenie tkanki łącznej, akaroza skórna	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, zmniejszenie wartości hematokrytu	agranulocytoza ^c , neutropenia, zwiększenie liczby eozynofiliów	
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość	
Zaburzenia endokrynologiczne			hiperprolaktynemia ^a	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego ^c , obecność glukozy w moczu	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększenie masy ciała, zwiększenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu	cukrzyca ^d , hiperglikemia, zwiększenie obwodu w talii, jadłowstręt, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi	zatrucie wodne, cukrzycowa kwasica ketonowa ^c , hipoglikemia, polidypsja, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi	hiperinsulinemia

Zaburzenia psychiczne	bezsenność ^c	mania, pobudzenie, depresja, lęk	zaburzenia snu, stan splątania, zmniejszone libido, anorgazmia, nerwowość, koszmary senne	katatonia, somnambulizm, przytępiiony afekt ^c	
Zaburzenia układu nerwowego	parkinsonizm ^b , akatyzyja ^b , sedacja/senna ość, ból głowy	dystonia ^b , zawroty głowy, dyskineza ^b , drżenie ^b	dyskineza późna, napady drgawkowe ^c , omdlenie, nadpobudliwość psychomotoryczna, zawroty głowy zależne od postawy ciała, zaburzenia koncentracji, dyzartria, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezje	złośliwy zespół neuroleptyczny, niedokrwienie mózgu, brak reakcji na bodźce ^c , utrata świadomości, zmniejszony poziom świadomości ^c , śpiączka cukrzycowa ^c , zaburzenia równowagi, nieprawidłowa koordynacja, kiwanie głową ^c	
Zaburzenia oka		niewyraźne widzenie	światłowstręt, zapalenie spojówek, suche oko	jaskra, zaburzenia ruchu gałek ocznych ^c , rotacyjne ruchy gałek ocznych ^c , zwiększone łzawienie, przekrwienie oczu	
Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy, szum w uszach, ból ucha		
Zaburzenia serca		blok przedsionkowo komorowy, zaburzenia przewodzenia, wydłużenie odstępu QT w EKG, bradykardia, tachykardia	niemiarowość zatokowa, nieprawidłowy zapis EKG, kołatanie serca	migotanie przedsionków, zespół tachykardii ortostatycznej związanej ze zmianą pozycji ciała ^c	
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie	niedociśnienie	zatorowość płucna, zakrzepica żylna, niedokrwienie, napady zaczerwienienia	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		ból gardła i krtani, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa	duszność, sapanie, krwawienie z nosa	zespół bezdechu śródsewnego, hiperwentylacja, zachłystowe zapalenie płuc, przekrwienie dróg oddechowych, dysfonia	zastój krwi w płucach

Zaburzenia żołądka i jelit		ból w jamie brzusznej, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, wymioty, nudności, zaparcia, biegunka, niestrawność, suchość w jamie ustnej, ból zęba	obrzęk języka, zapalenie żołądka i jelit, dysfagia, wzdęcia	zapalenie trzustki ^c , niedrożność jelit, ileus, nietrzymanie stolca, kamienie kałowe ^c , zapalenie warg	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności aminotransferaz	zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	żółtaczka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypka	pokrzywka, łysienie, wyprysk, trądzik	obrzęk naczyniowy, polekowe wykwity skórne ^c , hiperkeratoza, sucha skóra, rumień, odbarwienie skóry, łojotokowe zapalenie skóry, łupież	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból mięśniowo-szkieletowy, ból pleców, ból stawów	zwiększone stężenie kinazy fosfokreatynowej we krwi, skurcze mięśni, zesztynienie stawów, obrzęk stawów, osłabienie mięśni, ból szyi	rabdomioliza ^c , nieprawidłowa postawa ciała ^c	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			nietrzymanie moczu, częstomocz, zastój moczu, dysuria		
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy				noworodkowy zespół odstawienny (patrz punkt 4.6) ^c	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		brak miesiączki	zaburzenia erekcji, zaburzenia ejakulacji, zaburzenia miesiączkowania ^c , mlekotok, zaburzenia funkcji seksualnych, ból piersi, dyskomfort piersi	priapizm ^c , opóźnione miesiączkowanie ^c , ginekomastia, obrzęk piersi, powiększenie piersi ^c , wydzielina z piersi, wydzielina z pochwy	

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		gorączka, osłabienie (astenia), zmęczenie	obrzęk twarzy, obrzęk ^e , dreszcze, zwiększenie temperatury ciała, nieprawidłowy sposób chodzenia, pragnienie, ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, złe samopoczucie	hipotermia ^c , zmniejszenie temperatury ciała ^c , zespół odstawienia leku ^c , stwardnienie ^c	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			upadek		

^a Patrz poniżej: „Hiperprolaktynemia”.

^b Patrz poniżej: „Objawy pozapiramidowe”.

^c Nie ujawniono w badaniach klinicznych produktu INVEGA, lecz stwierdzano po wprowadzeniu paliperidonu do obrotu.

^d W podstawowych badaniach z kontrolą placebo cukrzycę zgłaszano u 0,05% osób leczonych produktem leczniczym INVEGA w porównaniu do 0% w grupie placebo. Całkowita częstość występowania cukrzycy we wszystkich badaniach klinicznych wyniosła 0,14% u wszystkich osób leczonych produktem leczniczym INVEGA.

^e **Bezsenność obejmuje:** trudności z zasypianiem, bezsenność śródnocną; **Napady drgawkowe obejmują:** uogólniony napad toniczno-kloniczny; **Obrzęk obejmuje:** obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzęk ciastowaty. **Zaburzenia miesiączkowania obejmują:** nieregularne miesiączkowanie, skąpe miesiączkowanie.

Działania niepożądane stwierdzone podczas stosowania postaci farmaceutycznych rysperydonu.

Paliperidon jest czynnym metabolitem rysperydonu, dlatego profile działań niepożądanych tych substancji (w tym zarówno postaci doustnych, jak i postaci we wstrzyknięciach) odpowiadają sobie wzajemnie. Oprócz wyżej wymienionych działań niepożądanych, podczas stosowania produktów rysperydonu stwierdzono następujące działania, które mogą wystąpić podczas stosowania produktu INVEGA.

Zaburzenia psychiczne: zaburzenia odżywiania związane ze snem

Zaburzenia układu nerwowego: zaburzenia mózgowo-naczyniowe

Zaburzenia oka: zespół wiotkiej tęczówki (śródoperacyjny)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: szmery oddechowe

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Zespół Stevensa-Johnsona/toksyczna nekroliza naskórka

Opis niektórych działań niepożądanych

Objawy pozapiramidowe.

W badaniach klinicznych schizofrenii nie obserwowano różnicy pomiędzy działaniem placebo a produktem INVEGA w dawce 3 i 6 mg. W przypadku podawania produktu INVEGA w dwóch większych dawkach (9 i 12 mg) stwierdzono zależność objawów pozapiramidowych od dawki. W badaniach zaburzeń schizofrenicznych częstość objawów pozapiramidowych była większa niż w przypadku podawania placebo we wszystkich grupach dawek, bez wyraźnej korelacji z wielkością dawki.

Objawy pozapiramidowe obejmują łączną analizę następujących objawów: Parkinsonizm (w tym zwiększone wydzielanie śliny, sztywność mięśni szkieletowych, parkinsonizm, ślinienie się, sztywność typu koła zębatego, bradykineza, hipokineza, maskowata twarz, napięcie mięśni, akineza, sztywność karku, sztywność mięśni, chód parkinsonowski, nieprawidłowy odruch gładziznowy oraz drżenie spoczynkowe w parkinsonizmie), akatyza (w tym akatyza, niepokój psychoruchowy, hiperkineza, zespół niespokojnych nóg), dyskineza (dyskineza, drżenie mięśni, choreoatetoza, atetoza i mioklonia), dystonia (w tym dystonia, wzmożone napięcie mięśni, kręcz szyi, mimowolne skurcze mięśni, przykurcze mięśni, kurcz powiek, rotacja gałek ocznych, porażenie języka, skurcz mięśni twarzy, skurcz mięśni krtani, miotonia, opistotonus, skurcz części ustnej gardła, pleurotonus, skurcz języka i szczękościsk) oraz drżenie. Należy zauważyć, że uwzględniono szersze spektrum objawów, które niekoniecznie mają pochodzenie pozapiramidowe.

Zwiększenie masy ciała.

W badaniach klinicznych schizofrenii porównywano odsetek osób spełniających kryterium zwiększenia masy ciała rzędu $\geq 7\%$ i stwierdzono zbliżoną częstość występowania zwiększenia masy ciała w przypadku stosowania produktu INVEGA w dawce 3 mg i 6 mg w porównaniu z placebo oraz zwiększoną częstość występowania zwiększenia masy ciała w przypadku przyjmowania produktu INVEGA w dawce 9 mg i 12 mg w porównaniu do placebo.

W badaniach klinicznych zaburzeń schizoafektywnych zwiększenie masy ciała o co najmniej 7% obserwowano u większego odsetka (5%) pacjentów leczonych produktem INVEGA niż u pacjentów, którym podawano placebo (1%). W badaniach uwzględniających podział na dwie dawki (patrz punkt 5.1) zwiększenie masy ciała o co najmniej 7% wystąpiło u 3% w grupie przyjmującej niższą dawkę (3-6 mg), 7% w grupie przyjmującej wyższą dawkę (9-12 mg) i 1% w grupie przyjmującej placebo.

Hiperprolaktynemia

W badaniach klinicznych schizofrenii obserwowano zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy u 67% pacjentów otrzymujących produkt INVEGA. Działania niepożądane mogące sugerować zwiększenie poziomów prolaktyny (np.: brak miesiączki, mlekotok, zaburzenia miesiączkowania, ginekomastia) były zgłaszane u 2% pacjentów. Maksymalne wartości średniego zwiększenia stężenia prolaktyny w surowicy na ogół obserwowano w 15. dniu leczenia, jednak w punkcie końcowym badania utrzymywały się one na poziomie przekraczającym wartości początkowe.

Efekt klasy terapeutycznej

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych mogą wystąpić: wydłużenie odstępu QT, niemiarowości komorowe (migotanie komór, częstoskurcz komorowy), nagły niewyjaśniony zgon, zatrzymanie akcji serca i *torsade de pointes*. Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej łącznie z przypadkami zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich – częstość nieznana.

Paliperydon jest czynnym metabolitem rysperydonu. Profil bezpieczeństwa rysperydonu może być analogiczny.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu przeprowadzonym z udziałem pacjentów w podeszłym wieku ze schizofrenią profil bezpieczeństwa leku był zbliżony do profilu obserwowanego u pacjentów młodszych.

Nie badano stosowania produktu INVEGA u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem.

W badaniach klinicznych niektórych innych atypowych leków przeciwpsychotycznych stwierdzono zwiększone ryzyko zgonu i incydentów naczyniowo-mózgowych (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa w jednym krótkoterminowym badaniu i dwóch długoterminowych badaniach paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przeprowadzonych u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej ze schizofrenią był podobny do stwierdzanego u dorosłych osób. W zbiorczej populacji młodzieży ze schizofrenią (w wieku co najmniej 12 lat, N = 545), która stosowała produkt INVEGA, częstość i rodzaj działań niepożądanych były podobne, jak u dorosłych, z wyjątkiem następujących działań niepożądanych, które zgłaszano częściej u młodzieży otrzymującej produkt INVEGA niż u dorosłych stosujących ten produkt (i częściej niż u przyjmujących placebo): sedacja/senność, parkinsonizm, zwiększenie masy ciała, zakażenia górnych dróg oddechowych, akatyzja i drżenie zgłaszane u młodzieży bardzo często ($\geq 1/10$); ból brzucha, mlekotok, ginekomastia, trądzik, dyzartria, zapalenie żołądka i jelit, krwawienie z nosa, zakażenie ucha, zwiększenie stężenia triglicerydów i zawroty głowy zgłaszane u młodzieży często ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Objawy pozapiramidowe (EPS)

W krótkoterminowym badaniu z kontrolą placebo, ze stałą dawką u młodzieży, częstość EPS była większa niż u pacjentów otrzymujących placebo po wszystkich dawkach produktu INVEGA, ze

zwiększającą się częstością po większych dawkach. We wszystkich badaniach u młodzieży, objawy pozapiramidowe były częstsze dla każdej dawki produktu INVEGA u młodzieży niż u dorosłych.

Zwiększenie masy ciała

W krótkoterminowym badaniu z kontrolą placebo, ze stałą dawką u młodzieży, większy odsetek pacjentów leczonych produktem INVEGA (6-19% w zależności od dawki) miało zwiększoną masę ciała o $\geq 7\%$ w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (2%). Nie było wyraźnej zależności od dawki. W długoterminowym badaniu trwającym 2 lata, osoby narażone na produkt INVEGA zarówno w fazie podwójnie zaślepionej, jak i otwartej, zgłaszały umiarkowane zwiększenie masy ciała (4,9 kg).

U młodzieży należy oceniać przyrost masy ciała w porównaniu z oczekiwanym przyrostem masy ciała związanym z rośnięciem.

Prolaktyna

W otwartym badaniu produktu INVEGA u młodzieży ze schizofrenią trwającym do 2 lat, częstość zwiększonego stężenia prolaktyny wynosiła 48% u kobiet i 60% u mężczyzn. Działania niepożądane wskazujące na zwiększenie stężenia prolaktyny (np. brak miesiączki, mlekotok, zaburzenia miesiączki, ginekomastia) zgłaszano u 9,3% osób.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Na ogół oczekiwane objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania są skutkiem nasilenia działań farmakologicznych paliperydonu, np.: senność i sedacja, tachykardia i niedociśnienie, wydłużenie odstępu QT oraz objawy pozapiramidowe. Po przedawkowaniu zgłaszano częstoskurcz komorowy *torsade de pointes* i migotanie komór. W razie ostrego przedawkowania produktu leczniczego należy uwzględnić możliwość zatrucia wielolekowego.

Oceniając konieczność leczenia i powrotu do zdrowia należy uwzględnić fakt, że produkt ma postać tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Nie istnieje swoista odtrutka na paliperydon. Należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące. Należy udrożnić i utrzymać drożność dróg oddechowych oraz zapewnić właściwe natlenowanie i wentylację. Należy niezwłocznie rozpocząć obserwację układu sercowo-naczyniowego z uwzględnieniem stałego monitoringu EKG w celu wykrycia potencjalnych zaburzeń rytmu. Niedociśnienie i zapaść naczyniową należy leczyć odpowiednimi środkami, takimi jak podanie dożylnie płynów i (lub) leków o działaniu sympatykomimetycznym. Należy rozważyć podanie węgla aktywnego oraz środków przeczyszczających. Jeśli wystąpią ciężkie objawy pozapiramidowe, należy podać leki przeciwcholinergiczne. Należy utrzymywać ścisły nadzór i obserwację, aż do czasu powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: psycholeptyki, inne leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AX13

INVEGA zawiera mieszaninę racemiczną (+)- i (-)-paliperydonu.

Mechanizm działania

Paliperydon jest selektywnym czynnikiem blokującym działanie monoamin, którego właściwości farmakologiczne różnią się od właściwości tradycyjnych neuroleptyków. Paliperydon wiąże się silnie z receptorami serotonergicznymi 5-HT₂ oraz dopaminergicznymi D₂. Paliperydon blokuje również receptory adrenergiczne alfa₁ oraz w mniejszym stopniu receptory histaminowe H₁ i receptory adrenergiczne alfa₂. Aktywność farmakologiczna enancjomerów (+)- i (-)- paliperydonu jest zbliżona pod względem jakościowym i ilościowym.

Paliperydon nie łączy się z receptorami cholinergicznymi. Pomimo że paliperydon jest silnym antagonistą receptora D₂, co, jak się uważa, łagodzi objawy pozytywne schizofrenii, to słabiej wywołuje katalepsję i osłabia funkcje motoryczne w mniejszym stopniu niż tradycyjne neuroleptyki. Dominujący ośrodkowy antagonizm serotoninowy może zmniejszać skłonność paliperydonu do wywoływania objawów pozapiramidowych.

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia

Skuteczność działania produktu INVEGA w leczeniu schizofrenii określono w trzech wielośrodkowych, trwających 6 tygodni badaniach z grupą kontrolną przyjmującą placebo, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem osób spełniających kryteria DSM-IV dla schizofrenii. Różne dawki produktu INVEGA użyte w trzech badaniach wynosiły od 3 mg do 15 mg raz na dobę. Pierwszorzędownym punktem końcowym było zmniejszenie całkowitej punktacji w skali objawów pozytywnych i negatywnych (*Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS*) co pokazano w poniższej tabeli. Skala PANSS to zwalidowany wielopozycyjny spis składający się z pięciu czynników do oceny objawów pozytywnych, negatywnych, dezorganizacji myślenia, niekontrolowanej wrogości/podniecenia oraz lęku/depresji. Wszystkie badane dawki produktu INVEGA różniły się od placebo w dniu 4. ($p < 0,05$). Oceniano także drugorzędowe punkty końcowe obejmujące funkcjonowanie indywidualne i społeczne (*Personal and Social Performance, PSP*) oraz skalę ogólnego wrażenia klinicznego - nasilenia objawów (*Clinical Global Impression – Severity, CGI-S*). We wszystkich trzech badaniach produkt INVEGA był lepszy od placebo w ocenianych skalach PSP i CGI-S. Skuteczność oceniono także przez obliczenie odpowiedzi na leczenie (określanej jako obniżenie całkowitej punktacji PANSS $\geq 30\%$) jako wtórnego drugorzędowego punktu końcowego.

Badania schizofrenii: Całkowita punktacja w skali objawów pozytywnych i negatywnych w schizofrenii (PANSS) – Zmiana od punktu wyjścia do punktu końcowego - LOCF dla badań R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 i R076477-SCH-305: zestaw analiz Intent-to-Treat					
	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
R076477-SCH-303	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Średnia wyjściowa (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Średnia zmiana (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
Wartość P (vs Placebo)			<0,001	<0,001	<0,001
Różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)

R076477-SCH-304 Średnia wyjściowa (SD) Średnia zmiana (SD) Wartość P (vs Placebo) Różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów	(N=105) 93,6 (11,71) -8,0 (21,48)		(N=111) 92,3 (11,96) -15,7 (18,89) 0,006 -7,0 (2,36)		(N=111) 94,1 (11,42) -17,5 (19,83) <0,001 -8,5 (2,35)
R076477-SCH-305 Średnia wyjściowa (SD) Średnia zmiana (SD) Wartość P (vs Placebo) Różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów	(N=120) 93,9 (12,66) -2,8 (20,89)	(N=123) 91,6 (12,19) -15,0 (19,61) <0,001 -11,6 (2,35)		(N=123) 93,9 (13,20) -16,3 (21,81) <0,001 -12,9 (2,34)	

Uwaga: Ujemna zmiana punktacji oznacza poprawę. Dla wszystkich 3 badań włączono aktywną kontrolę (olanzapina w dawce 10 mg). LOCF = *last observation carried forward* (ekstrapolacja ostatniej obserwacji). Zastosowano wersję 1-7 skali PANSS. Do badania R076477-SCH-305 włączono dawkę 15 mg, lecz wyniki nie są prezentowane, gdyż dawka ta jest większa niż maksymalna zalecana dawka dobową 12 mg.

Badania schizofrenii: Proporcja pacjentów ze statusem odpowiedzi na leczenie w punkcie końcowym LOCF Badania R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 i R076477-SCH-305: zestaw analiz Intent-to-Treat					
	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
R076477-SCH-303					
N	126		123	122	129
Odpowiedź, n (%)	38 (30,2)		69 (56,1)	62 (50,8)	79 (61,2)
Brak odpowiedzi, n (%)	88 (69,8)		54 (43,9)	60 (49,2)	50 (38,8)
Wartość P (w stos. do placebo)	--		<0,001	0,001	<0,001
R076477-SCH-304					
N	105		110		111
Odpowiedź, n (%)	36 (34,3)		55 (50,0)		57 (51,4)
Brak odpowiedzi, n (%)	69 (65,7)		55 (50,0)		54 (48,6)
Wartość P (w stos. do placebo)	--		0,025		0,012
R076477-SCH-305					
N	120	123		123	
Odpowiedź, n (%)	22 (18,3)	49 (39,8)		56 (45,5)	
Brak odpowiedzi, n (%)	98 (81,7)	74 (60,2)		67 (54,5)	
Wartość P (w stos. do placebo)	--	0,001		<0,001	

W długoterminowym badaniu, którego celem była ocena utrzymywania się rezultatów leczenia, w przypadku stosowania produktu INVEGA opanowanie objawów choroby utrzymywało się istotnie dłużej, a nawrót schizofrenii następował istotnie później niż w przypadku podawania placebo. Pacjenci, których stan był stabilny podczas stosowania produktu INVEGA w dawce ustalonej przez 8 tygodni (wielkość dawek wynosiła od 3 do 15 mg raz na dobę) po uprzednim 6-tygodniowym okresie leczenia ostrego epizodu choroby produktem INVEGA, zostali następnie przydzieleni losowo metodą podwójnie ślepą do grupy kontynuującej leczenie produktem INVEGA lub grupy otrzymującej placebo aż do czasu nawrotu objawów schizofrenii. Badanie przerwano wcześniej z powodu stwierdzenia skuteczności przez wykazanie znacząco dłuższego czasu do chwili wystąpienia nawrotu choroby u pacjentów leczonych produktem INVEGA w porównaniu z placebo ($p=0,0053$).

Zaburzenia schizoafektywne

Skuteczność kliniczną produktu INVEGA w ostrej fazie leczenia objawów psychotycznych i maniakalnych w zaburzeniach schizoafektywnych określono w dwóch badaniach trwających 6 tygodni z grupą kontrolną przyjmującą placebo, bez udziału osób starszych. Osoby biorące udział w badaniu 1) spełniały kryteria DSM-IV zaburzeń schizoafektywnych potwierdzone przez strukturalny wywiad kliniczny pod kątem zaburzeń DSM-IV; 2) uzyskały co najmniej 60 punktów w skali objawów

pozytywnych i negatywnych (*Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS*) oraz 3) wykazywały nasilenie objawów psychologicznych potwierdzone uzyskaniem co najmniej 16 punktów w skali manii Younga (*Young Mania Rating Scale - YMRS*) i (lub) skali depresji Hamiltona (*Hamilton Rating Scale for Depression - HAM-D 21*). Populacja badanych osób obejmowała pacjentów o typach schizoafektywnych dwubiegunowych i depresyjnych. W jednym z badań skuteczność kliniczną określono u 211 osób, którym podawano zmienne dawki produktu INVEGA (3-12 mg raz na dobę). W drugim badaniu skuteczność kliniczną określono u 203 osób przypisanych do jednej z dwóch grup dawkowania produktu INVEGA: 6 mg z możliwością redukcji do 3 mg (n = 105) oraz 12 mg z możliwością redukcji do 9 mg (n = 98) raz na dobę. W obu badaniach wzięły udział osoby, którym podawano produkt INVEGA w monoterapii lub łącznie ze stabilizatorami nastroju i (lub) antydepresantami. Produkt podawano rano, zarówno przed, jak i po posiłku. Skuteczność określono stosując punktację PANSS.

Punktacja PANSS dla grupy leczonej produktem INVEGA w badaniach z zastosowaniem zmiennej dawki (dawki od 3 do 12 mg/dobę, średnia dawka modalna 8,6 mg/dobę) oraz w grupie otrzymującej wyższą dawkę produktu INVEGA w badaniach z zastosowaniem 2 poziomów dawki (12 mg/dobę z możliwością redukcji do 9 mg/dobę) była po 6 tygodniach wyższa w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W grupie otrzymującej niższą dawkę produktu INVEGA w badaniach z zastosowaniem 2 poziomów dawki (6 mg/dobę z możliwością redukcji do 3 mg/dobę) punktacja PANSS uzyskana dla produktu INVEGA nie różniła się w istotny sposób od uzyskanej dla placebo. Dawkę 3 mg otrzymywało zaledwie kilku badanych w obydwu badaniach i nie wykazano skuteczności tej dawki. Statystycznie lepszą poprawę w zakresie objawów manii mierzoną skalą YMRS (drugorzędowa skala oceny skuteczności) obserwowano u pacjentów z grupy otrzymującej zmienną dawkę produktu oraz u pacjentów, którym podawano wyższą dawkę produktu INVEGA w drugim badaniu.

Podsumowując wyniki obu badań (zbiorcze dane z badań) należy stwierdzić, że produkt INVEGA, podawany zarówno w monoterapii, jak i łącznie ze stabilizatorami nastroju i (lub) antydepresantami, przyniósł poprawę dotyczącą objawów psychotycznych i maniakalnych zaburzeń schizoafektywnych w punkcie końcowym w stosunku do placebo. Jednak ogólnie efekty w odniesieniu do skali PANSS i YMRS uzyskane w monoterapii przewyższały te występujące w przypadku jednoczesnego podawania antydepresantów i (lub) stabilizatorów nastroju. Ponadto, w zbiorczej populacji produkt INVEGA nie był skuteczny w odniesieniu do objawów psychotycznych u pacjentów jednocześnie otrzymujących stabilizatory nastroju i antydepresanty, lecz grupa ta była mało liczebna (30 badanych w grupie paliperydonu i 20 badanych w grupie placebo). Dodatkowo, w badaniu SCA-3001 w populacji ITT efekt działania na objawy psychotyczne mierzony skalą PANSS był mniej wyraźny i nie osiągnął znamienności statystycznej u pacjentów jednocześnie otrzymujących stabilizatory nastroju i (lub) antydepresanty. Nie wykazano w tych badaniach wpływu produktu INVEGA na objawy depresyjne, lecz takie działanie paliperydonu wykazano w długoterminowym badaniu dla produktu w postaci długodziałających wstrzyknięć (opisanym niżej w tym punkcie).

Analiza podgrup uczestników badań nie wykazała różnic wrażliwości na produkt w zależności od płci, wieku i regionu geograficznego. Ilość danych była zbyt mała, aby można było zbadać różnice w działaniu w zależności od rasy. Skuteczność oceniano także za pomocą obliczenia odpowiedzi na leczenie (definiowanej jako zmniejszenie punktacji całkowitej PANSS $\geq 30\%$ oraz punktacji CGI-C ≤ 2) jako drugorzędowy punkt końcowy.

Badania zaburzeń schizofektywnych: Główny parametr skuteczności, całkowita punktacja skali objawów pozytywnych i negatywnych (PANSS) z badań R076477-SCA-3001 oraz R076477-SCA-3002: zestaw analiz Intent-to-Treat				
	Placebo	INVEGA Niższa dawka (3-6 mg)	INVEGA Wyższa dawka (9-12 mg)	INVEGA Zmienna dawka (3-12 mg)
R076477-SCA-3001 Średnia wyjściowa (SD) Średnia zmiana (SD) Wartość P (vs placebo) Różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów (SE)	(N=107) 91,6 (12,5) -21,7 (21,4)	(N=105) 95,9 (13,0) -27,4 (22,1) 0,187 -3,6 (2,7)	(N=98) 92,7 (12,6) -30,6 (19,1) 0,003 -8,3 (2,8)	
R076477-SCA-3002 Średnia wyjściowa (SD) Średnia zmiana (SD) Wartość P (vs placebo) Różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów (SE)	(N=93) 91,7 (12,1) -10,8 (18,7)			(N=211) 92,3 (13,5) -20,0 (20,23) <0,001 -13,5 (2,63)

Uwaga: Ujemna zmiana w punktacji oznacza poprawę. LOCF = *last observation carried forward* (ekstrapolacja ostatniej obserwacji).

Badania zaburzeń schizofektywnych: Drugorzędny parametr skuteczności, odsetek pacjentów ze statusem odpowiedzi na leczenie w punkcie końcowym LOCF. Badania R076477-SCA-3001 i R076477-SCA-3002: zestaw analiz Intent-to-Treat				
	Placebo	INVEGA Niższa dawka (3-6 mg)	INVEGA Wyższa dawka (9-12 mg)	INVEGA Zmienna dawka (3-12 mg)
R076477-SCA-3001 n Odpowiedź, n (%) Brak odpowiedzi, n (%) Wartość P (w stos. do placebo)	107 43 (40,2) 64 (59,8) --	104 59 (56,7) 45 (43,3) 0,008	98 61 (62,2) 37 (37,8) 0,001	
R076477-SCA-3002 n Odpowiedź, n (%) Brak odpowiedzi, n (%) Wartość P (w stos. do placebo)	93 26 (28,0) 67 (72,0) --			210 85 (40,5) 125 (59,5) 0,046

Odpowiedź na leczenie określona jako zmniejszenie całkowitej punktacji PANSS $\geq 30\%$ i punktacji CGI-C ≤ 2 w stosunku do wartości początkowych

W długoterminowym badaniu mającym ocenić trwałość działania wykazano, że paliperydon w postaci długodziałających wstrzyknień był znacząco bardziej skuteczny niż placebo w utrzymaniu kontroli objawów i wydłużeniu czasu do nawrotu objawów psychotycznych, maniakalnych i depresyjnych w zaburzeniach schizofektywnych. Po skutecznym leczeniu ostrego epizodu psychotycznego lub zaburzeń nastroju przez 13 tygodni i okresie stabilizacji trwającym kolejne 12 tygodni z zastosowaniem paliperydonu w postaci długodziałających wstrzyknień (dawki w zakresie od 50 mg do 150 mg), kontynuowano badanie przez 15 miesięcy w podwójnie ślepej fazie oceniającej zapobieganie nawrotom. Pacjentów przydzielono w niej losowo do grupy kontynuującej przyjmowanie paliperydonu w postaci długodziałających wstrzyknień albo do grupy otrzymującej placebo do czasu wystąpienia nawrotu objawów schizofektywnych. W badaniu wykazano znacząco dłuższy czas do nawrotu u pacjentów leczonych paliperydonem w postaci długodziałających wstrzyknień w porównaniu z placebo ($p < 0,01$).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego INVEGA we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przebiegu leczenia schizofrenii i zaburzeń schizofrenicznych (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Nie ustalono skuteczności produktu INVEGA w leczeniu schizofrenii u młodzieży w wieku od 12 do 14 lat.

Skuteczność produktu INVEGA u młodzieży ze schizofrenią (INVEGA N = 149, placebo N = 51) oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z kontrolą placebo, 6-tygodniowym badaniu ze stałą dawką w zależności od masy ciała w zakresie od 1,5 mg/dobę do 12 mg/dobę. Badane osoby były w wieku od 12-17 lat i spełniały kryteria schizofrenii wg DSM-IV. Skuteczność oceniano z zastosowaniem skali PANSS. Badanie to wykazało skuteczność produktu INVEGA w grupie młodzieży ze schizofrenią stosującej średnią dawkę. Wtórna analiza dawki wykazała skuteczność dawek 3 mg, 6 mg i 12 mg podawanych raz na dobę.

Badanie schizofrenii u młodzieży: R076477-PSZ-3001: zestaw analiz Intent-to-Treat: 6-tygodni, stała dawka, kontrola placebo. Punkt końcowy LOCF zmiana z punktu początkowego.				
	Placebo N=51	INVEGA mała dawka 1,5 mg N=54	INVEGA średnia dawka 3 lub 6 mg* N=48	INVEGA duża dawka 6 lub 12 mg** N=47
Zmiana punktacji PANSS				
Średnia początkowa (SD)	90,6 (12,13)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)
Średnia zmiana (SD)	-7,9 (20,15)	-9,8 (16,31)	-17,3 (14,33)	-13,8 (15,74)
Wartość p (vs placebo)		0,508	0,006	0,086
Różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów (SE)		-2,1 (3,17)	-10,1 (3,27)	-6,6 (3,29)
Analiza odpowiedzi na leczenie				
Odpowiedź, n (%)	17 (33,3)	21 (38,9)	31 (64,6)	24 (51,1)
Brak odpowiedzi, n (%)	34 (66,7)	33 (61,1)	17 (35,4)	23 (48,9)
Wartość p (vs placebo)		0,479	0,001	0,043

Odpowiedź definiowana jako zmniejszenie całkowitej punktacji PANSS w porównaniu do wartości początkowych o $\geq 20\%$

Nota: ujemna zmiana punktacji wskazuje na poprawę. LOCF = ostatnia obserwacja przeniesiona dalej (ang. *last observation carried forward*).

* Grupa średniej dawki: 3 mg u osób < 51 kg, 6 mg u osób ≥ 51 kg

** Grupa dużej dawki: 6 mg u osób < 51 kg, 12 mg u osób ≥ 51 kg

Skuteczność produktu INVEGA w zakresie zmiennych dawek od 3 mg/dobę do 9 mg/dobę u młodzieży (w wieku 12 lat i starszych) ze schizofrenią (INVEGA N = 112, aripiprazol N = 114) oceniano także w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu z aktywną kontrolą, które obejmowało 8-tygodniową, podwójnie zaślepioną ostrą fazę oraz 18-tygodniową, podwójnie zaślepioną fazę podtrzymującą. Zmiany całkowitej punktacji PANSS z wartości wyjściowych do tygodnia 8. i tygodnia 26. były liczbowo podobne w grupach produktu INVEGA i aripiprazolu. Ponadto, różnice odsetków pacjentów wykazujących $\geq 20\%$ poprawę całkowitej punktacji PANSS w tygodniu 26. pomiędzy obiema grupami były liczbowo podobne.

Badanie schizofrenii u młodzieży: R076477-PSZ-3003: zestaw analiz Intent-to-Treat, 26-tygodni, zmienna dawka, aktywna kontrola. Punkt końcowy LOCF zmiana z punktu początkowego.		
	INVEGA 3-9 mg N=112	Arypiprazol 5-15 mg N=114
Zmiana punktacji PANSS punkt końcowy w fazie ostrej, w tygodniu 8		
Średnia początkowa (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Średnia zmiana (SD)	-19,3 (13,80)	-19,8 (14,56)
Wartość p (vs arypiprazol)	0,935	
Różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów (SE)	0,1 (1,83)	
Zmiana punktacji PANSS punkt końcowy w tygodniu 26		
Średnia początkowa (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Średnia zmiana (SD)	-25,6 (16,88)	-26,8 (18,82)
Wartość p (vs arypiprazol)	0,877	
Różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów (SE)	-0,3 (2,20)	
Analiza odpowiedzi na leczenie punkt końcowy w tygodniu 26		
Odpowiedź, n (%)	86 (76,8)	93 (81,6)
Brak odpowiedzi, n (%)	26 (23,2)	21 (18,4)
Wartość p (vs arypiprazol)	0,444	

Odpowiedź definiowana jako zmniejszenie całkowitej punktacji PANSS w porównaniu do wartości początkowych o $\geq 20\%$

Nota: ujemna zmiana punktacji wskazuje na poprawę. LOCF = ostatnia obserwacja przeniesiona dalej (ang. *last observation carried forward*).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka paliperydonu po podaniu produktu INVEGA jest proporcjonalna do dawki w zakresie zalecanych dawek klinicznych.

Wchłanianie

Po podaniu pojedynczej dawki produkt INVEGA wykazuje stopniowo zwiększającą się szybkość uwalniania substancji, co pozwala, aby stężenia paliperydonu w osoczu zwiększały się w sposób ciągły aż do momentu osiągnięcia wartości maksymalnej (C_{max}) w okresie około 24 godzin od podania leku. W przypadku dawkowania produktu INVEGA raz na dobę stężenia w stanie stacjonarnym paliperydonu uzyskuje się u większości osób w ciągu 4-5 dni.

Paliperydon jest aktywnym metabolitem rysperydonu. Charakterystyka uwalniania substancji z produktu INVEGA cechuje się minimalnymi fluktuacjami wartości największych i najmniejszych w porównaniu z obserwowanymi po podawaniu rysperydonu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (wskaźnik fluktuacji wynoszący 38% w porównaniu z 125%).

Bezwzględna biodostępność paliperydonu po podaniu doustnym produktu INVEGA wynosi 28% (90% CI między 23%-33%).

Podawanie paliperydonu w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu ze standardowym wysokokalorycznym, bogatym w tłuszcz posiłkiem zwiększa wartość C_{max} oraz AUC (pole pod krzywą) paliperydonu o 50-60% w porównaniu do podawania na czczo.

Dystrybucja

Paliperydon ulega szybkiej dystrybucji. Pozorna objętość dystrybucji leku wynosi 487 l.

Paliperydon wiąże się z białkami osocza w 74%, głównie z kwaśną glikoproteiną α_1 i albuminą.

Metabolizm i eliminacja

W tydzień po podaniu pojedynczej dawki doustnej 1 mg paliperydonu znakowanego ^{14}C w postaci o natychmiastowym uwalnianiu 59% dawki zostało wydalone z moczem w postaci niezmienionej, co wskazuje na to, że paliperydon nie jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Około 80% podanej dawki radioaktywnej wykryto w moczu, a 11% w kale. *In vivo* zidentyfikowano 4 szlaki metaboliczne, lecz żaden z nich nie odpowiadał za metabolizm więcej niż 6,5% dawki: dealkilacja, hydroksylacja, dehydrogenacja i odłączenie benzizoksazolu. Chociaż wyniki badań *in vitro* wskazują na pewną rolę CYP2D6 i CYP3A4 w procesach metabolicznych paliperydonu, w warunkach *in vivo* nie ma dowodów na to, że izoenzymy te mają istotne znaczenie w metabolizmie leku.

Analizy farmakokinetyki dotyczącej populacji wskazują na brak dostrzegalnej różnicy klirensu paliperydonu po podaniu produktu INVEGA między osobami metabolizującymi substraty CYP2D6 w stopniu znacznym i niewielkim. Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wykazały, że paliperydon nie hamuje w znaczącym stopniu metabolizmu leków metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450, w tym CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP3A5. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji paliperydonu wynosi około 23 godzin.

Badania *in vitro* wykazały, że paliperydon jest substratem P-gp i hamuje w nieznacznym stopniu P-gp w dużych stężeniach. Brak danych *in vivo*. Nie jest też znane znaczenie kliniczne tego faktu.

Zaburzenia czynności wątroby

Paliperydon nie jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. W badaniu przeprowadzonym z udziałem osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg klasyfikacji *Child-Pugh*) stężenia paliperydonu w osoczu były zbliżone do stężeń leku u osób zdrowych.

Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji *Child-Pugh*).

Zaburzenia czynności nerek

Eliminacja paliperydonu ulegała zmniejszeniu wraz z osłabieniem czynności nerek. Całkowity klirens paliperydonu był zmniejszony u osób z zaburzeniem czynności nerek o 32% w przypadku łagodnych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny $[\text{CrCl}] = 50$ do <80 ml/min.), o 64% w przypadku umiarkowanych ($\text{CrCl} = 30$ do <50 ml/min.) i o 71% w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek ($\text{CrCl} = <30$ ml/min.). Średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji paliperydonu wynosił 24, 40 i 51 godzin – odpowiednio u osób z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z 23 godzinami u osób z prawidłową czynnością nerek ($\text{CrCl} \geq 80$ ml/min.).

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane uzyskane w badaniu farmakokinetyki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat, $n = 26$) wskazują na to, że klirens paliperydonu w stanie stacjonarnym po podaniu produktu INVEGA jest o 20% mniejszy w porównaniu z klirensiem u pacjentów dorosłych (w wieku 18-45 lat, $n = 28$). Jednak nie stwierdzono wyraźnego wpływu wieku w analizie farmakokinetyki leku w populacji obejmującej osoby chore na schizofrenię po wprowadzeniu poprawki dla zależnego od wieku zmniejszenia wartości CrCl .

Młódzież

Układowa ekspozycja na paliperydon u młodzieży (w wieku co najmniej 15 lat) była porównywalna jak u osób dorosłych. U młodzieży o masie ciała < 51 kg stwierdzano ekspozycję o 23% większą niż u młodzieży o masie ciała ≥ 51 kg. Wiek sam w sobie nie wpływał na ekspozycję na paliperydon.

Rasa

Analiza farmakokinetyki w populacji nie ujawniła istnienia jakiegokolwiek zależnej od rasy różnicy farmakokinetyki paliperydonu po podaniu produktu INVEGA.

Płeć

Pozorny klirens paliperydonu po podaniu produktu INVEGA jest o około 19% mniejszy u kobiet niż u mężczyzn. Fakt ten w dużej mierze można wyjaśnić różnicą masy mięśniowej ciała oraz klirensu kreatyniny u kobiet i u mężczyzn.

Palenie tytoniu

Na podstawie wyników badań *in vitro* przeprowadzonych z wykorzystaniem ludzkich enzymów wątrobowych stwierdzono, że paliperydon nie jest substratem dla CYP1A2; zatem palenie nie powinno mieć wpływu na farmakokinetykę paliperydonu. Analiza farmakokinetyki w populacji ujawniła nieznacznie mniejszą ekspozycję na paliperydon u osób palących w porównaniu do niepalących. Jednak jest mało prawdopodobne, aby ta różnica miała znaczenie kliniczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności wielokrotnych dawek paliperydonu u szczurów i psów wykazały skutki głównie farmakologiczne, takie jak sedacja i efekty związane z działaniem prolaktyny na gruczoły piersiowe i narządy płciowe. Paliperydon nie był teratogeny u szczurów i królików. W badaniach reprodukcji u szczurów z zastosowaniem rysperydonu, który u szczurów i ludzi jest w znacznym stopniu przekształcany do paliperydonu, obserwowano zmniejszenie masy urodzeniowej i przeżywalności potomstwa. Podawanie ciężarnym zwierzętom innych leków z grupy antagonistów dopaminy, wywierało niekorzystny wpływ na uczenie się i rozwój ruchowy u potomstwa. Paliperydon nie był genotoksyczny w zestawie testów. W badaniach oceniających karcynogenność doustnie podanego rysperydonu u szczurów i myszy obserwowano zwiększenie częstości występowania gruczolaków przysadki mózgowej (myszy), hormonalnie czynnych gruczolaków trzustki (szczury) i gruczolaków gruczołu piersiowego (oba gatunki). Występowanie tych nowotworów może być związane z przedłużonym działaniem antagonistycznym względem receptorów dopaminowych D2 i hiperprolaktynią. Nie jest znane znaczenie tego działania rakotwórczego u gryzoni w odniesieniu do ryzyka u ludzi.

W trwającym 7 tygodni badaniu toksycznego wpływu u młodych szczurów otrzymujących doustne dawki paliperydonu do 2,5 mg/kg/dobę, odpowiadające klinicznym ekspozycjom na podstawie AUC, nie stwierdzono wpływu na rozwój, dojrzewanie płciowe ani zdolność do rozrodu. Paliperydon nie wpływał na rozwój neurobehawioralny u samców w dawkach do 2,5 mg/kg/dobę. W dawkach 2,5 mg/kg/dobę u samic obserwowano wpływ na uczenie się i pamięć. Nie stwierdzano tego wpływu po odstawieniu terapii. W trwającym 40 tygodni badaniu toksycznego wpływu u młodych psów otrzymujących doustne dawki rysperydonu (który jest intensywnie metabolizowany do paliperydonu) do 5 mg/kg/dobę, stwierdzano wpływ na dojrzewanie płciowe, wzrost kości długich oraz gęstość mineralną kości udowej przy ekspozycjach przekraczających 3 razy ekspozycję kliniczną na podstawie AUC.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

3mg

Rdzeń tabletki

Polietylenu tlenek 200K

Sodu chlorek

Powidon (K29-32)

Kwas stearynowy

Butylohydroksytoluen (E321)

Żelaza tlenek (żółty) (E172)

Polietylenu tlenek 7000K

Żelaza tlenek (czerwony) (E172)

Hydroksyetyloceluloza

Glikol polietylenowy 3350

Celulozy octan

Otoczka

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Laktoza jednowodna
Triacetyna
Wosk karnauba

Tusz drukarski

Żelaza tlenek (czarny) (E172)
Glikol propylenowy
Hypromeloza

6mg

Rdzeń tabletki

Polietylenu tlenek 200K
Sodu chlorek
Powidon (K29-32)
Kwas stearynowy
Butylohydroksytoluen (E321)
Polietylenu tlenek 7000K
Żelaza tlenek (czerwony) (E172)
Hydroksyetyloceluloza
Glikol polietylenowy 3350
Celulozy octan

Otoczka

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Glikol polietylenowy 400
Żelaza tlenek (żółty) (E172)
Żelaza tlenek (czerwony) (E172)
Wosk karnauba

Tusz drukarski

Żelaza tlenek (czarny) (E172)
Glikol propylenowy
Hypromeloza

9mg

Rdzeń tabletki

Polietylenu tlenek 200K
Sodu chlorek
Powidon (K29-32)
Kwas stearynowy
Butylohydroksytoluen (E321)
Polietylenu tlenek 7000K
Żelaza tlenek (czerwony) (E172)
Żelaza tlenek (czarny) (E172)
Hydroksyetyloceluloza
Glikol polietylenowy 3350
Celulozy octan

Otoczka

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)

EMA/H/C/746/IA/073 z dnia 09.07.2024

Glikol polietylenowy 400
Żelaza tlenek (czerwony) (E172)
Wosk karnauba

Tusz drukarski
Żelaza tlenek (czarny) (E172)
Glikol propylenowy
Hypromeloza

12mg

Rdzeń tabletki:
Polietylenu tlenek 200K
Sodu chlorek
Powidon (K29-32)
Kwas stearynowy
Butylohydroksytoluen (E321)
Polietylenu tlenek 7000K
Żelaza tlenek (czerwony) (E172)
Żelaza tlenek (żółty) (E172)
Hydroksyetyloceluloza
Glikol polietylenowy 3350
Celulozy octan

Otoczka:
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Glikol polietylenowy 400
Żelaza tlenek (żółty) (E172)
Wosk karnauba

Tusz drukarski:
Żelaza tlenek (czarny) (E172)
Glikol propylenowy
Hypromeloza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelki: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Blistry: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki:

Biała butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) zaopatrzona w uszczelkę i zamknięcie z polipropylenu chroniące przed otwarciem butelki przez dzieci. W każdej butelce znajdują się dwie saszetki z polietylenu (dopuszczonego do użycia ze środkami spożywczymi) zawierające po 1 g pochłaniającego wilgoć żelu silikonowego (dwutlenek krzemu).

Opakowania zawierające po 30 lub 350 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Blistry:

Blister z zabezpieczeniem przed dostępem przez dzieci z poliamidu orientowanego (OPA) pokryty warstwą z aluminium-chlorku poliwinylu (PVC)/aluminium.

Opakowania zawierające po 14, 28, 49, 56 lub 98 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

3 mg

EU/1/07/395/041 - 044

EU/1/07/395/057 - 058

EU/1/07/395/067

6 mg

EU/1/07/395/045 - 048

EU/1/07/395/059 - 060

EU/1/07/395/070

9 mg

EU/1/07/395/049 - 052

EU/1/07/395/061 - 062

EU/1/07/395/ 073

12 mg

EU/1/07/395/053 - 056

EU/1/07/395/063 - 064

EU/1/07/395/076

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 czerwca 2007

Data przedłużenia pozwolenia: 14 maja 2012

EMA/H/C/746/IA/073 z dnia 09.07.2024

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

09.07.2024

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.