

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

INVEGA 3 mg uzatılmış salımlı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Paliperidon 3 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 13,2 mg

Sodyum klorür 30 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı tablet.

“PAL 3” basılı beyaz tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

INVEGA, şizofreni tedavisinde endikedir.

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

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

*Yetişkinlerde (≥18 yaş):*

##### Şizofreni

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

gerekli olduğunda, genellikle 5 günden fazla aralıklarla yapılacak günde 3 mg'lık artışlar önerilmektedir.

### Şizoafektif Bozukluk

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

Başka antipsikotik ajanlara geçiş:

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

### **Uygulama sıklığı ve süresi:**

INVEGA için tavsiye edilen doz, sabahları günde bir kez şizofreni tedavisi için 6 mg'dır. Gerektiği durumlarda doz ayarlaması yapılabilir.

### **Uygulama şekli:**

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

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

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

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

- Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi  $\geq 50$  ile  $<80$  ml/dak arası) tavsiye edilen başlangıç dozu günde bir kez 3 mg'dır. Doz klinik yanıt ve tolere edilebilirliğe bağlı olarak günde 6 mg'a çıkarılabilir.
- Orta ve ağır derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi  $\geq 10$  ile  $<50$  ml/dak arası) INVEGA'nın tavsiye edilen dozu günde bir kez 3 mg'dır. INVEGA,

kreatinin klerensi 10 ml/dakika'nın altındaki hastalarda çalışılmadığından, bu hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

- Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. INVEGA ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

INVEGA'nın 18 yaşın altındaki hastalarda güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

### **Geriyatrik popülasyon:**

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

### **Diğer özel popülasyonlar:**

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

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

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

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

QT aralığı:

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

Nöroleptik Malign Sendrom:

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

Tardif diskinezi:

Dopamin reseptör antagonisti özelliğine sahip ilaçlar, özellikle dil ve/veya yüzde, ritmik, istem dışı hareketlerle karakterize olan tardif diskinezinin indüklenmesi ile

ilişkilendirilmişlerdir. Eğer tardif diskinezinin bulgu ve belirtileri oluşursa, INVEGA da dahil olmak üzere tüm antipsikotik ilaçların kesilmesi düşünülmelidir.

Hiperglisemi:

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

Ortostatik hipotansiyon:

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

Nöbetler:

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

Gastrointestinal obstrüksiyon potansiyeli:

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

Demanslı yaşlı hastalar:

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

INVEGA, demanslı yaşlı hastalarda çalışılmamıştır.

Genel mortalite

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

Serebrovasküler advers olaylar

Plasebo kontrollü, klinik çalışmalarda, risperidon, aripiprazol ve olanzapin gibi bazı atipik antipsikotik ilaçlar ile tedavi edilen demanslı yaşlı hastalarda, serebrovasküler advers

olayların (serebrovasküler kazalar ve geçici iskemik ataklar) gelişme riskinde plaseboya göre ölümler dahil artış görülmüştür.

#### Parkinson Hastalığı ve Lewy Cisimcikli Demans:

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

#### Priapizm:

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

#### Vücut ısısının düzenlenmesi:

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

#### Antiemetik etki:

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

#### Venöz tromboembolik olay:

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

INVEGA laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

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

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

INVEGA'yı QT aralığını uzatan ilaçlar ile birlikte reçetelerken dikkatli olunmalıdır.

INVEGA'nın diğer ilaçları etkileme potansiyeli:

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

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

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

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

INVEGA ve lityum arasında farmakokinetik etkileşim olası değildir.

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

Diğer ilaçların INVEGA'yı etkileme potansiyelleri:

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

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

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

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

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

INVEGA ve lityum arasında farmakokinetik etkileşim olası değildir.

INVEGA'nın Risperidon ile birlikte kullanımı:

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

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Paliperidonun insan gebeliği sırasındaki güvenilirliği kanıtlanmamıştır.

Hayvan çalışmalarında herhangi bir teratojenik etki bildirilmemiştir. Yüksek doz paliperidon ile tedavi edilen laboratuvar hayvanlarında fetal ölümlerde hafif bir artış gözlenmiştir. Bu yüksek doz anneler için toksiktir. Yenidoğan, en yüksek insan dozunun 20 ila 34 katı maruziyetlerden etkilenmemiştir. INVEGA yararları risklerinden daha yüksek olmadığı sürece gebelik döneminde kullanılmamalıdır. INVEGA'nın insanlarda doğum sırasındaki etkisi bilinmemektedir.



Gebeliğin son trimesterinde antipsikotik ilaç kullanımı, yenidoğanda geri-dönüşümlü ekstrapiramidal semptomlar ile ilişkilendirilmiştir.

### **Gebelik dönemi**

INVEGA kesin gereklilik olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

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

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

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

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Şizofreni tedavisinde INVEGA'nın güvenilirliği, 3 çift-kör, plasebo-kontrollü 6 haftalık çalışmaya katılan 1205 yetişkin hastada değerlendirilmiştir. Bu hastaların 850'si 3-12 mg arasındaki sabit dozlarda günde tek doz INVEGA almıştır.

INVEGA'nın güvenilirliği, çift-kör, plasebo-kontrollü, 6 haftalık iki çalışmaya katılan şizoafektif bozukluğu olan 622 hastada değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların birinde, 206 hastaya INVEGA'nın iki doz seviyesinden biri verilmesi kararlaştırılmıştır: Günde tek doz 3 mg'a azaltma seçeneği ile 6 mg (n=108) veya 9 mg'a azaltma seçeneği ile 12 mg (n=98). Diğer çalışmada, 214 hasta esnek dozlarda INVEGA (günde tek doz 3-12 mg) almıştır. Her iki çalışma da, INVEGA'yı ya monoterapi şeklinde ya da antidepresanlar ve/veya duygu durum düzenleyiciler ile kombine olarak alan hastaları içermektedir.

Bu bölümde verilen bilgiler toplam verilerden elde edilmiştir.

Advers ilaç reaksiyonlarının çoğu hafif ila orta şiddettedir.



### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:**

Yaygın: Üriner sistem enfeksiyonu, nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu

Yaygın olmayan: Rinit

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Anjiyoödem

Seyrek: Anafilaktik reaksiyon, aşırı duyarlılık

### **Endokrin hastalıkları:**

Seyrek: Hiperprolaktinemi

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları:**

Yaygın: Kilo artışı, iştah artışı

Yaygın olmayan: Hiperglisemi, iştahta azalma

### **Psikiyatrik hastalıklar:**

Yaygın: Huzursuzluk

Yaygın olmayan: Kabuslar, Uyku bozukluğu

### **Sinir sistemi hastalıkları:**

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Distoni, ekstrapiramidal bozukluklar, akatizi, tremor, hipertoni, baş dönmesi, tükürük salgısında artış, sedasyon, somnolans

Yaygın olmayan: Senkop, tardif diskinezi, disartri, parkinsonizm, diskinezi, postural baş dönmesi, letarji

Seyrek: Geçici iskemik atak, Grand mal konvülsiyonlar, konvülsiyonlar, Parkinson tipi yürüyüş, Parkinson tipi kas sertliği

Bilinmiyor: Serebrovasküler olay, nöroleptik malign sendrom

### **Göz hastalıkları:**

Yaygın: Bulanık görme

Yaygın olmayan: Okülojirik kriz

### **Kardiyak hastalıklar:**

Yaygın: Sinüs taşikardi, taşikardi, demet dal bloğu

Yaygın olmayan: Birinci dereceden atrioventriküler blok, bradikardi, sol demet dal bloğu, palpitasyonlar, anormal EKG, sinüs aritmisi

Seyrek: EKG’de QT uzaması

#### **Vasküler hastalıklar:**

Yaygın: Ortostatik hipotansiyon

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Seyrek: İskemi

#### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:**

Yaygın: Faringolaringeal ağrı, nazal konjesyon, öksürük

Bilinmiyor: Aspirasyon pnömonisi

#### **Gastrointestinal hastalıklar:**

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

Yaygın olmayan: Aşırı tükürük salgılanması, şişkinlik

Bilinmiyor: İnce bağırsak obstrüksiyonu, dil şişmesi

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

Yaygın: Prurit

Yaygın olmayan: Döküntü

Seyrek: Papüler döküntü

#### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:**

Yaygın: Artralji, sırt ağrısı, ekstremitelerde ağrı, miyalji

Yaygın olmayan: Kas sertliği, kas spazmları, kas seyirmesi, kas-iskelet ağrısı, çene kilitlenmesi

Seyrek: Boyun tutulması

#### **Böbrek ve idrar hastalıkları:**

Yaygın olmayan: İdrar retansiyonu

Seyrek: Üriner inkontinans

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Erektile disfonksiyon, galaktore, amenore, retrograd ejakülasyon

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

Bilinmiyor: Priapizm

### **Genel bozukluklar:**

Yaygın: Asteni, yorgunluk

Yaygın olmayan: Ödem, periferik ödem

### **Monoterapiye Karşı Kombine Tedavi**

Şizoafektif bozukluğu olan hastalarda plasebo-kontrollü, 6 haftalık, çift-kör iki çalışmanın tasarımı hastalar için, antidepresanları (monoamin oksidaz inhibitörü hariç) ve/veya duyu durum düzenleyicileri (lityum, valproat veya lamotrijin) kullanabilme seçeneğini kapsamaktadır. Güvenilirlik açısından değerlendirilen hasta popülasyonunda, 230 (%55) hasta INVEGA'yı monoterapi şeklinde, 190 (%45) hasta INVEGA'yı antidepresanlar ve/veya duyu durum düzenleyiciler ile kombine olarak almıştır. Bu iki alt popülasyon karşılaştırıldığında, INVEGA'yı monoterapi şeklinde alan hastalarda, yalnızca bulantı daha yüksek sıklıkla ( $\geq$ %3 fark) meydana gelmiştir.

### **Dozla İlişkili Advers Reaksiyonlar**

Şizoafektif bozukluğu olan hastalarda yapılan plasebo-kontrollü, 6 haftalık yüksek ve düşük doz çalışmasında distoni, disartri ve nazofarenjit, INVEGA'nın yüksek dozunu alan hastalarda düşük dozunu alan hastalar ile karşılaştırıldığında daha sıklıkla (yani, en az %3 fark) meydana gelmiştir. Hipertoni INVEGA'nın düşük dozunu alan hastalarda yüksek dozunu alan hastalar ile karşılaştırıldığında daha sıklıkla görülmektedir.

### ***Bu sınıfa özgü olaylar:***

*Ekstrapramidal semptomlar (EPS):* 6 haftalık, çift-kör, plasebo kontrollü, sabit-dozlu şizofreni çalışmalarından elde edilen veriler (Bkz. Bölüm 5.1), tedavi gerektiren EPS'ler açısından plasebo (%11) ve INVEGA 3 ve 6 mg (sırasıyla %13 ve %10) için herhangi bir fark göstermemiştir. INVEGA'nın daha yüksek dozlarında (9 ve 12 mg için sırasıyla %25 ve %26) doz ile ilişki gözlenmiştir. EPS, aşağıdaki terimlerin toplu bir analizini içermektedir: diskinezi, distoni, hiperkinezi, Parkinsonizm ve tremor. Şizoafektif bozukluğu olan hastalarda 6 haftalık, çift-kör, plasebo-kontrollü iki çalışmadan elde edilen veriler (Bkz. Bölüm 5.1) benzer sonuçlar göstermiştir.

*Kilo alımı:* 6 haftalık, çift-kör, plasebo kontrollü, sabit-dozlu şizofreni çalışmalarından elde edilen toplam verilerde (Bkz. Bölüm 5.1), %7 ve üzerinde kilo alım kriterini karşılayan hastaların yüzdesi karşılaştırılmış ve kilo alım sıklığında plasebo ile karşılaştırıldığında (%5)

INVEGA 3 ve 6 mg için benzer bir sıklık (sırasıyla %7 ve %6), INVEGA 9 ve 12 mg için ise daha yüksek bir sıklık (sırasıyla %9 ve %9) görülmüştür.

Şizoafektif bozukluğu olan hastalarda 6 haftalık, plasebo kontrollü, iki çalışmadan elde edilen toplam verilerde (Bkz. Bölüm 5.1) INVEGA ile tedavi edilen hastalarda (%5) %7 ve üzerinde kilo alımı, plasebo ile tedavi edilen hastalar (%1) ile karşılaştırıldığında daha yüksek orandadır. Yüksek ve düşük doz grubunun incelendiği çalışmada, %7 ve üzerinde kilo alımı düşük doz grubunda %3, yüksek doz grubunda %7 ve plasebo grubunda %1'dir.

*Laboratuvar testleri: Serum Prolaktin.* 6 haftalık, çift-kör, plasebo kontrollü, sabit-dozlu şizofreni çalışmalarından elde edilen toplam verilerde (Bkz. Bölüm 5.1), INVEGA alan her iki cinsiyetten hastalarda serum prolaktin seviyelerinde artış gözlenmiştir. Serum prolaktin konsantrasyonlarında maksimum ortalama artış genellikle tedavinin 15. gününde gözlenmiş, fakat çalışma sonunda başlangıç düzeyinin üstünde kalmıştır.

*Klinik Çalışmalar: Uzun-Dönem, Plasebo Kontrollü Çalışmadaki advers ilaç reaksiyonları*

INVEGA'nın güvenilirliği ayrıca yetişkin şizofreni hastalarında INVEGA ile etkinin devamlılığını değerlendirmek için tasarlanmış olan uzun-dönemli bir çalışma ile incelenmiştir (Bkz. Bölüm 5.1). Genel olarak bu çalışmanın başlangıçtaki 14 haftalık açık uçlu fazı sırasında bildirilen advers ilaç reaksiyonların tipi, sıklığı ve şiddeti 6-haftalık, plasebo-kontrollü, sabit-doz çalışmaları ile karşılaştırılabilir. Çalışmanın uzun-dönem, çift-kör fazında bildirilen advers ilaç reaksiyonları başlangıçtaki 14 haftalık açık uçlu fazda gözlenenler ile tip ve şiddet açısından benzerdir; ancak genellikle daha az sıklıkta oluşmuştur.

Sınıf etkileri

Pulmoner embolizm ve derin ven trombozu vakaları da dahil olmak üzere, antipsikotik ilaçlarla venöz tromboembolik olay bildirilmiştir-Sıklık bilinmemektedir.

*Risperidon ile bildirilen güvenilirlik bilgisi*

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

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Geriatrik popülasyon:**

INVEGA'nın güvenilirliği çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmalar ile, 6 hafta süresince INVEGA'nın günde bir kez 3-12 mg aralığında sabit (n=5) veya değişken (n=76) dozlarını alan 81 yaşlı şizofreni hastasında (65 yaş ve üzerinde) değerlendirilmiştir. Bu veriler yaşlı ve yaşlı olmayan hastalar arasında direkt sistematik bir karşılaştırmaya olanak vermemekle birlikte, güvenilirlik profili iki popülasyon için benzerdir. Ancak, bu sınırlı verilere dayanarak ve genel klinik uygulama ile tutarlı olarak yaşlı bireylerin advers ilaç reaksiyonlarına olan yüksek hassasiyeti göz ardı edilmemelidir.

#### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

##### Semptomlar

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

##### Tedavi

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

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antipsikotikler

ATC Kodu: N05A X13

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

Etki mekanizması:

Paliperidon, predominant serotonerjik 5-HT<sub>2A</sub> antagonist aktiviteye sahip, merkezi olarak aktif bir dopamin D<sub>2</sub> antagonistidir. Paliperidon,  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$  adrenerjik reseptörler ve H<sub>1</sub> histaminerjik reseptörlerde bir antagonist olarak da aktiftir. Paliperidon, kolinerjik muskarinik ya da  $\beta_1$ -adrenerjik ve  $\beta_2$ -adrenerjik reseptörler için afiniteye sahip değildir. (+)- ve (-)- paliperidon enantiyomerlerinin farmakolojik aktivitesi kalitatif ve kantitatif olarak benzerdir.

Şizofrenide etkililiğe sahip diğer ilaçlarda olduğu gibi paliperidonun da etki mekanizması bilinmemektedir. Bununla birlikte, ilacın şizofrenideki terapötik aktivitesinin dopamin Tip 2 (D<sub>2</sub>) ve serotonin Tip 2 (5HT<sub>2A</sub>) reseptör antagonizminin bir kombinasyonu aracılığıyla gerçekleştiği öne sürülmüştür. D<sub>2</sub> ve 5HT<sub>2A</sub> dışındaki reseptörlerdeki antagonizm, paliperidonun diğer etkilerinden bazılarını açıklayabilir.

### *Polisomnografi*

Merkezi etkili ilaçlar, etki mekanizmaları, ilaç salım profilleri ve/veya doz uygulama zamanı yoluyla uykuyu etkileyebilir. INVEGA'nın sabah dozunun uyku yapısı ve sürekliliği üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla, 36 gönüllü üzerinde INVEGA 9 mg ya da plasebonun 14 gün boyunca günde bir kez uygulandığı plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Aşağıdaki gözlemler kaydedilmiştir (plaseboya kıyasla ortalama veriler): Sürekli uykuya kadar geçen gecikme süresi 41.0 (SE 18.70) dakika kısalmış, uyku başlangıcına kadar geçen gecikme süresi 35.2 (SE 14.99) dakika kısalmış, uyku başlangıcından sonra uyanma sayısı 7.0 (SE 3.88) azalmış, toplam uyku süresi 52.8 (SE 24.01) dakika artmış, uyku periyodu süresi 41.7 (SE 18.75) dakika artmış ve uyku verimlilik indeksi %11.0 (SE 5.00) artmıştır. Ayrıca, 1. Evre uykuda (plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir kısalma (11.9 (SE 4.44) dakika) ve 2. Evre uykuda 50.7 (SE 17.67) dakika uzama gözlenmiştir. REM uykusu üzerinde klinik olarak anlamlı herhangi bir etki gözlenmemiştir.

### *Elektrofizyoloji*

Paliperidonun QT aralığı üzerindeki etkileri, şizofreni ve şizoafektif bozukluğu olan erişkinlerde yapılan randomize, çift kör, çok merkezli iki faz 1 çalışma ve şizofreni hastası olan erişkinlerde yapılan plasebo ve aktif kontrollü, 6 haftalık, sabit dozlu üç etkinlik çalışması ile değerlendirilmiştir.

İlk faz 1 çalışmada (n = 141), gönüllüler 7 gün boyunca günde bir kez hızlı-salımlı oral paliperidon (4 mg'dan 8 mg'a titre edilmiştir) ya da tek doz moksifloksasin (400 mg) alacak şekilde randomize edilmiştir. Hızlı salımlı oral paliperidon ile günde bir kez 8 mg doz uygulamasında (n = 44) ulaşılan ortalama kararlı durum pik plazma konsantrasyonu, önerilen maksimum INVEGA dozunda (12 mg) gözlenen maruziyetin iki katından daha yüksek olmuştur (Cmaks ss = 113 ve 45 ng/mL, sırasıyla). Modele göre ayarlanmış, güne göre ortalaması alınmış doğrusal türevli QT düzeltilmesinde (QTcLD), INVEGA tedavi grubunda (n = 44) ortalama 5.5 milisaniye (%90 CI: 3.66; 7.25) artış gözlenmiştir.

İkinci faz 1 çalışmada (n = 109), gönüllüler plasebo ve daha sonra önerilen aralığın üzerinde bir doza (günde bir kez 18 mg) titre edilen önerilen maksimum INVEGA dozu (günde bir kez 12 mg), ya da aynı farmakolojik ilaç sınıfına ait bir aktif kontrol (günde iki kez 400 mg ketiapiin) verilecek şekilde randomize edilmiştir. Bu 10 günlük eşit etkinlik çalışmasındaki birincil karşılaştırma, INVEGA 12 mg ile ketiapiin arasında yapılmıştır. Bireylerin her birinde gözlenen tmaks'ta QTcLD değerindeki en küçük kareler ortalama değişikliğinin 12 mg INVEGA uygulamasında (ortalama Cmaks 34 ng/mL) günde iki kez 400 mg ketiapiin uygulamasına göre (ortalama Cmaks 1183 ng/mL) 5.1 ms daha düşük olarak hesaplanmıştır (%90 CI: -9.2; -0.9); bu değer önceden belirtilmiş eşit etkinlik kriterini (10 ms) karşılamaktadır. Bireylerin her birinde gözlenen tmaks'ta QTcLD değerindeki en küçük kareler ortalama değişikliğinin 18 mg INVEGA uygulamasında (ortalama Cmaks 53 ng/mL) günde iki kez 400 mg ketiapiin uygulamasına göre (ortalama Cmaks 1183 ng/mL) 2.3 ms daha düşük olarak hesaplanmıştır (%90 CI: -6.8; 2.3).

Bireylerin her birinde gözlenen tmaks'ta QTcLD değerinde başlangıca göre ortalama değişiklik, karşılık gelen plasebo kolunda gözlenen ortalama tmaks'ta (karşılaştırma yapılan aktif ilaca ait) QTcLD değerinde başlangıca göre ortalama değişikliğe kıyasla 12 mg INVEGA için 1.5 ms daha yüksek (%90 CI: -3.3; 6.2) ve günde iki kez 400 mg ketiapin için 8.0 ms daha yüksek (%90 CI: 3.1; 12.9) olarak hesaplanmıştır. Bireylerin her birinde gözlenen tmaks'ta QTcLD değerinde başlangıca göre ortalama değişiklik, karşılık gelen plasebo kolunda gözlenen ortalama tmaks'ta (karşılaştırma yapılan aktif ilaca ait) QTcLD değerinde başlangıca göre ortalama değişikliğe kıyasla paliperidon ER 18 mg için 4.9 ms daha yüksek (%90 CI: -0.5; 10.3) ve günde iki kez 400 mg ketiapin için 7.5 ms daha yüksek (%90 CI: 2.5; 12.5) olarak hesaplanmıştır.

Gönüllülerin hiçbirinde başlangıca göre gözlenen değişiklik bu çalışmalar süresince herhangi bir zamanda 60 milisaniyeyi ya da QTcLD değeri 500 milisaniyeyi aşmamıştır.

Sabit dozlu üç etkinlik çalışmasında, belirtilen günlerde 15 zaman noktasında (beklenen Cmaks zamanları dahil) standardize bir yöntem kullanılarak kapsamlı elektrokardiyografi (EKG) ölçümleri alınmıştır. INVEGA ile tedavi edilen 836 gönüllüden, olanzapin ile tedavi edilen 357 gönüllüden ve plasebo ile tedavi edilen 350 gönüllüden elde edilen ve bir havuzda toplanan verilere göre, ortalama QTcLD artışı tedavi gruplarının hiçbirinde hiçbir zaman noktasında 5 milisaniyeyi aşmamıştır. INVEGA 12 mg ve olanzapin gruplarında birer gönüllüde bu çalışmalar sırasında bir zaman noktasında 60 milisaniyeyi aşan bir değişiklik gözlenmiştir (sırasıyla 62 ve 110 milisaniyelik artışlar).

#### *Klinik Etkinlik*

##### *Şizofreni*

INVEGA'nın etkinliği, DSM-IV şizofreni kriterlerini karşılayan gönüllülerde yapılan 6 haftalık, plasebo kontrollü, çift kör üç çalışma ile belirlenmiştir. Tayin hassasiyeti açısından bir aktif kontrol (olanzapin) dahil edilmiştir. Üç çalışma arasında farklılık gösteren INVEGA dozları, günde bir kez 3 ila 15 mg aralığında yer almıştır. Etkinlik, Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası (PANSS) kullanılarak değerlendirilmiştir; birincil son nokta, toplam PANSS skorlarında azalma olarak belirlenmiştir. Popülasyon alt gruplarının incelenmesi sonucunda, yaş, ırk ya da cinsiyet açısından ayırt edici duyarlılığa dair hiçbir kanıt saptanmamıştır. Kişisel ve Sosyal Performans (PSP) ve Genel Klinik İzlenim – Şiddet (CGI-S) skalası dahil olmak üzere ikincil son noktalar da değerlendirilmiştir. PSP, dört kişisel ve sosyal fonksiyon alanını (iş ve okul dahil olmak üzere sosyal açıdan yararlı aktiviteler, kişisel ve sosyal ilişkiler, özbakım ve rahatsız edici ve agresif davranışlar) ölçen, değerlendirmenin klinisyen tarafından yapıldığı valide edilmiş bir skaladır. CGI-S, hastalığın genel şiddetiyle ilgili, değerlendirmenin araştırmacı tarafından yapıldığı bağımsız bir ölçümdür. Bu üç çalışmanın havuz analizinde, INVEGA dozlarının her birinin PSP ve CGI-S açısından plaseboya kıyasla üstün olduğu görülmüştür. Ayrıca, birincil sonlanım noktasında (toplam PANSS) yapılan ölçümde görüldüğü gibi, PSP üzerindeki etki semptomlardaki iyileşmeden farklı olmuştur. Bu üç çalışmanın açık etiketli uzatma dönemleri daha ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde, INVEGA'nın 52 haftaya kadar esnek doz uygulamasının (günde 3 ila 15 mg) PSP'de sürekli iyileşme ile ilişkili olduğu görülmüştür.



Etkinin devamlılığını değerlendirmek amacıyla tasarlanan uzun süreli bir çalışmada, semptom kontrolünün devamlılığının sağlanmasında ve şizofreni nüksünün geciktirilmesinde INVEGA'nın plaseboya göre anlamlı ölçüde etkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, DSM-IV şizofreni kriterlerini karşılayan ve önceki 6 hafta boyunca akut bir epizot için INVEGA ile (dozlar günde bir kez 3 ila 15 mg aralığında yer almıştır) tedaviyi takiben açık etiketli tedavinin uygulandığı, 8 haftalık periyot sırasında sabit bir dozda (dozlar günde bir kez 3 ila 15 mg aralığında yer almıştır) klinik olarak stabil kalan erişkinler, daha sonra çift kör bir tasarımla, şizofreni semptomları nüks edinceye kadar INVEGA'ya kendileri için ulaşılmış olan stabil dozda devam etmek ya da plasebo uygulanmak üzere randomize edilmiştir. Çalışma, INVEGA ile tedavi edilen hastalarda nükse kadar geçen sürenin plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde daha uzun olduğunu ( $p=0.0053$ ) göstererek önceden belirlenmiş kriterlere ulaşan bir ara analize dayanan etkinlik gerekçesiyle erken durdurulmuştur. Nihai analize (ara analiz için kesme noktasından sonra dahil edilen hastalar da dahil) göre, nüks olaylarının oranı INVEGA grubunda %22.1, plasebo grubunda ise %51.5 olmuştur. Açık etiketli stabilizasyon fazının sonunda semptomlarda anlamlı bir iyileşme görülmüş (PANSS toplam skorlarında  $38 [SD \pm 16.03]$  puan azalma), ancak çift kör tedaviye randomizasyonun ardından, plasebo alan hastalarda INVEGA tedavisi görenlere kıyasla anlamlı ölçüde daha fazla kötüleşme gözlenmiştir ( $p<0.001$ ). INVEGA, kişisel ve sosyal performansın sürdürülmesi açısından da plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde daha etkili olmuştur. Bu çalışmanın çift kör fazı sırasında, CGI-S skalasıyla yapılan ölçüme göre; plasebo grubunda psikozun genel şiddetinde kötüleşme meydana gelmiş, INVEGA ile tedavi edilen hastalar ise klinik olarak stabil kalmıştır.

### Şizoafektif Bozukluk

INVEGA'nın şizoafektif bozukluk tedavisindeki etkinliği (günde tek doz 3-12 mg), DSM-IV eksen bozuklukları için yapılandırılmış klinik Görüşme Formu (SCID) ile doğrulanmış DSM-IV kriterlerini karşılayan yaşı geçkin olmayan erişkin gönüllülerde yapılan plasebo-kontrollü, 6 haftalık iki çalışma ile belirlenmiştir. Bu çalışmalardan bir tanesinde, INVEGA'nın iki doz seviyesinden biri [günde bir kez 3 mg'a azaltma seçeneği ile 6 mg ( $n=105$ ) veya 9 mg'a azaltma seçeneği ile 12 mg ( $n=98$ )] verilmesi kararlaştırılmış 203 gönüllüde etkinlik değerlendirilmiştir. Diğer çalışmada etkinlik, INVEGA'nın esnek dozlarını (günde tek doz 3-12 mg) almış 211 gönüllüde değerlendirilmiştir. Her iki çalışma da, INVEGA'yı ya monoterapi şeklinde ya da antidepresanlar ve/veya duygu durum düzenleyiciler ile kombine olarak alan gönüllüler ile yürütülmüştür. Dozlama yemeklerden bağımsız olarak sabahları yapılmıştır. Çalışmalar Birleşik Devletler, Doğu Avrupa, Rusya ve Asya'da yürütülmüştür.

Etkinlik, pozitif semptomlar, negatif semptomlar dezorganize düşünceler, kontrol edilemeyen saldırganlık/heyecan ve anksiyete/depresyonu değerlendirmek için beş faktörden oluşan valide edilmiş çoklu bir envanter olan Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası (PANSS) kullanılarak değerlendirilmiştir.

Doz-seviyeli iki çalışmada INVEGA'nın yüksek doz grubunun (günde 9 mg'a azaltma seçeneği ile günde 12 mg) ve esnek-doz çalışmasında INVEGA grubunun (günde 3-12 mg aralığında dozlama, ortalama doz günde 8.6 mg) her biri PANSS'da plaseboya göre üstünlük göstermiştir. Doz-seviyeli iki çalışmanın düşük doz grubunda (günde 3 mg'a azaltma seçeneği

ile günde 6 mg), PANSS ile ölçüldüğü kadarıyla INVEGA plaseboda anlamlı olarak farklı değildir.

Her iki çalışmanın sonuçları birlikte ele alındığında, INVEGA hem monoterapi şeklinde hem de antidepresanlar ve/veya duygu durum düzenleyiciler ile kombine olarak alındığı zaman şizoafektif bozukluk semptomlarını son noktada plaseboya göreceli olarak iyileştirmektedir. Popülasyon alt gruplarının incelenmesi sonucunda cinsiyet, yaş veya coğrafik bölgeye göre değişik yanıtlara ilişkin hiçbir kanıt ortaya koymamıştır. Irka bağlı etki farklılığını incelemek için veriler yeterli değildir.

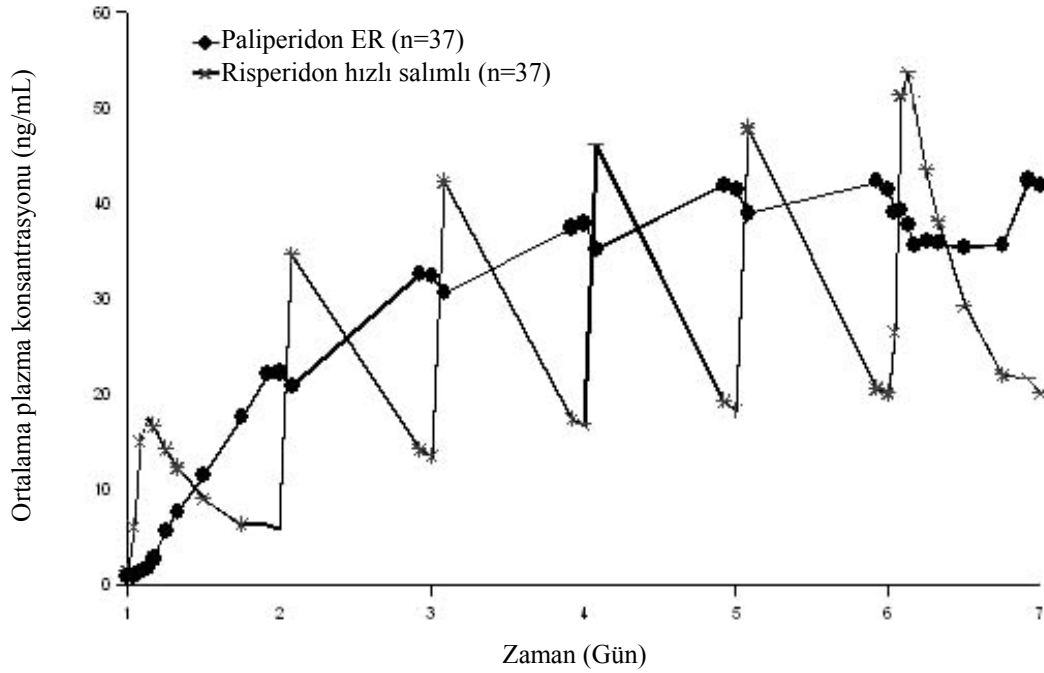
## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

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

INVEGA'nın salım özellikleri nedeniyle, hızlı salımlı risperidonda gözlenene kıyasla tepe-vadi dalgalanmaları minimum düzeyde olmaktadır. Şizofreni hastalarında 12 mg paliperidonun günde bir kez uygulanmasını (uzatılmış salımlı tabletler olarak uygulanmıştır) takiben kararlı durum farmakokinetiğini 4 mg hızlı salımlı risperidon ile karşılaştıran bir çalışmada, dalgalanma indeksleri paliperidon uzatılmış salımlı tablet için %38, risperidon hızlı salımlı tablet için ise % 125 olarak bulunmuştur (Bkz. Şekil 1).



**Şekil 1.** Gün 1’de günde bir kez 2 mg olarak ve Gün 2 ila 6’da günde bir kez 4 mg olarak uygulanan hızlı salımlı risperidon (paliperidon+risperidon konsantrasyonları gösterilmiştir) ile karşılaştırmalı olarak 12 mg paliperidonun 6 gün boyunca günde bir kez 2 mg’lık altı uzatılmış salımlı tablet olarak uygulamayı takiben kararlı durum konsantrasyon profili (paliperidon konsantrasyonları gösterilmiştir)

INVEGA uygulamasını takiben, paliperidonun (+) ve (-) enantiyomerleri birbirlerine dönüşür ve kararlı durumda EAA (+)/(-) oranı yaklaşık 1.6 olur. INVEGA uygulamasını takiben paliperidonun mutlak oral biyoyararlanımı %28’dir.

15 mg’lık tek bir paliperidon uzatılmış salımlı tabletin 36 saat boyunca yatırılan sağlıklı gönüllülere, yüksek yağ/yüksek kalori içeren standart öğünle birlikte uygulanmasını takiben,  $C_{maks}$  ve EAA değerleri açlık koşullarında uygulamaya kıyasla sırasıyla %42 ve %46 oranında artmıştır. Sağlıklı ambulator gönüllülerde yapılan başka bir çalışmada, 12 mg’lık tek bir paliperidone uzatılmış salımlı tabletin yüksek yağ/yüksek kalori içeren standart öğünle birlikte uygulanmasını takiben,  $C_{maks}$  ve EAA değerleri açlık koşullarında uygulamaya kıyasla sırasıyla %60 ve %54 oranında artmıştır. INVEGA uygulaması sırasında besin varlığı ya da yokluğu paliperidona maruziyeti artırabilir ya da azaltabilir; ancak değişiklikler klinik açıdan anlamlı olarak kabul edilmemektedir. INVEGA’nın güvenilirlik ve etkinliğinin belirlendiği klinik çalışmalar gönüllüler üzerinde öğünlerin zamanlamasıyla ilgisiz olarak yürütülmüştür (Bkz. Bölüm 4.2).

#### Dağılım:

Paliperidon hızla dağılır. Görünür dağılım hacmi 487 L’dir. Paliperidonun plazma protein bağlama kapasitesi %74’tür. Büyük oranda  $\alpha_1$ -asit glikoprotein ve albümine bağlanır. *In vitro* olarak, yüksek terapötik konsantrasyonlarda diazepam (3 mcg/mL), sülfametazin (100 mcg/mL), warfarin (10 mcg/mL) ve karbamazepin (10 mcg/mL), 50 ng/mL’de paliperidonun serbest fraksiyonunda hafif bir artışa neden olmuştur. Bu değişikliklerin klinik olarak anlamlı düzeyde olması beklenmemektedir.

### Biyotransformasyon:

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

### Eliminasyon:

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

Paliperidonun terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 23 saattir.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### İrk:

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

#### Cinsiyet:

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

#### Sigara kullanım durumu:

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

#### Karaciğer yetmezliği:

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

#### Böbrek yetmezliği:

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

#### Yaşlılarda:

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

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

#### *Toksikoloji*

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

#### *Karsinojenite*

Risperidonun bir aktif metaboliti olan paliperidonun karsinojenik potansiyeli, fare ve sıçanlarda risperidon ile yürütülen çalışmalara dayanılarak değerlendirilmiştir. Risperidon, 10

mg/kg/gün'e kadar dozlarda farelere 18 ay, sıçanlara ise 25 ay uygulanmıştır. Hipofiz bezi adenomları, endokrin pankreas adenomları ve meme bezi adenokarsinomlarında istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlenmiştir. Diğer antipsikotik ilaçların kronik uygulamasından sonra kemirgenlerde meme, hipofiz ve endokrin pankreas tümörlerinde artış gözlenmiştir ve bunun uzun süreli dopamin D2 antagonizmi aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Kemirgenlerdeki bu tümör bulgularının insanlardaki risk açısından anlamı bilinmemektedir.

#### *Mutajenite*

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

#### *Fertilitede Bozulma*

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Polietilen oksit 200K

Sodyum klorür

Povidon (K29-32)

Stearik asit

Bütil hidroksitoluen E321

Ferrik oksit (sarı) E172

Polietilen oksit 7000K

Ferrik oksit (kırmızı) E172

Hidroksietil selüloz

Polietilen glikol 3350

Selüloz asetat

Hipromeloz

Titanyum dioksit E171

Laktoz monohidrat

Gliserol triasetat

Karnauba mumu

Demir oksit (siyah) E172

Propilen glikol

## **6.2 Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

## **6.3. Raf ömrü**

24 ay

## **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden koruyunuz.

## **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

28 tabletlik blister ambalaj.

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

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

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

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

Tel: 0 216 538 20 00

Faks: 0 216 538 24 99

## **8. RUHSAT NUMARASI**

123/96

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 31.12.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**