

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Paliperidone/Teva 3 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
Paliperidone/Teva 6 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
Paliperidone/Teva 9 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

3 mg: Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 3 mg παλιπεριδόνης.
6 mg: Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 6 mg παλιπεριδόνης.
9 mg: Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 9 mg παλιπεριδόνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:
Κάθε δισκίο περιέχει 15,7 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

3 mg: Λευκά έως γκριζωπά-λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με πιθανότητα ανώμαλης επιφάνειας και εντυπωμένο το σήμα P3 στη μία πλευρά του δισκίου.

Διάμετρος: 9 mm περίπου.

6 mg: Καφέ-κίτρινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με πιθανότητα ανώμαλης επιφάνειας και εντυπωμένο το σήμα P6 στη μία πλευρά του δισκίου. Διάμετρος: 9 mm περίπου.

9 mg: Ανοιχτά ροζ, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με πιθανότητα ανώμαλης επιφάνειας και εντυπωμένο το σήμα P9 στη μία πλευρά του δισκίου. Διάμετρος: 9 mm περίπου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Paliperidone/Teva ενδείκνυται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας σε ενήλικες και εφήβους 15 ετών και μεγαλύτερους.

Το Paliperidone/Teva ενδείκνυται για τη θεραπεία της σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Σχιζοφρένεια (ενήλικες)

Η συνιστώμενη δόση του Paliperidone/Teva για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας σε ενήλικες είναι 6 mg μία φορά την ημέρα, χορηγούμενη το πρωί. Δεν απαιτείται αρχική τιτλοποίηση της δόσης.

Μερικοί ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από χαμηλότερες ή υψηλότερες δόσεις εντός του

συνιστώμενου δοσολογικού εύρους των 3 mg έως 12 mg μία φορά την ημέρα. Η προσαρμογή της δοσολογίας, εφόσον ενδείκνυται, πρέπει να πραγματοποιείται μόνο μετά από κλινική επανεκτίμηση. Όταν ενδείκνυται αύξησεις στη δόση, συνιστώνται προσαυξήσεις των 3 mg/ημέρα και γενικά πρέπει να πραγματοποιούνται σε διαστήματα μεγαλύτερα των 5 ημερών.

Σχιζοσυναισθηματική διαταραχή (ενήλικες)

Η συνιστώμενη δόση του Paliperidone/Teva για τη θεραπεία της σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής σε ενήλικες είναι 6 mg μία φορά την ημέρα, χορηγούμενη το πρωί. Δεν απαιτείται αρχική τιτλοποίηση της δόσης. Μερικοί ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από υψηλότερες δόσεις εντός του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους των 6 mg έως 12 mg μία φορά την ημέρα. Η προσαρμογή της δοσολογίας, εφόσον ενδείκνυται, πρέπει να πραγματοποιείται μόνο μετά από κλινική επανεκτίμηση. Όταν ενδείκνυται αύξησεις στη δόση, συνιστώνται προσαυξήσεις των 3 mg/ημέρα και γενικά πρέπει να πραγματοποιούνται σε διαστήματα μεγαλύτερα των 4 ημερών.

Αλλαγή σε άλλα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν υπάρχουν συστηματικά συλλεγμένα δεδομένα που να αφορούν ειδικά στην αλλαγή της θεραπείας ασθενών από το Paliperidone/Teva σε άλλα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα. Λόγω των διαφορετικών φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων μεταξύ των αντιψυχωσικών φαρμακευτικών προϊόντων, χρειάζεται επίβλεψη από κλινικό ιατρό όταν η αλλαγή σε άλλο αντιψυχωσικό προϊόν θεωρείται ιατρικά κατάλληλη.

Ηλικιωμένοι

Οι δοσολογικές συστάσεις για ηλικιωμένους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (≥ 80 mL/min) είναι οι ίδιες με αυτές για τους ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, επειδή οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δοσολογίας ανάλογα με την κατάσταση της νεφρικής τους λειτουργίας (βλέπε Νεφρική Δυσλειτουργία στη συνέχεια). Το Paliperidone/Teva πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια με παράγοντες κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (βλέπε παράγραφο 4.4). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Paliperidone/Teva σε ασθενείς ηλικίας > 65 ετών που πάσχουν από σχιζοσυναισθηματική διαταραχή δεν έχουν μελετηθεί.

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Για ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 50 έως < 80 mL/min), η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 3 mg μία φορά την ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 6 mg μία φορά την ημέρα με βάση την κλινική ανταπόκριση και ανοχή.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σχιζοφρένεια: Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Paliperidone/Teva για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας σε εφήβους ηλικίας 15 ετών και άνω είναι 3 mg μία φορά την ημέρα, χορηγούμενη το πρωί.

Έφηβοι που ζυγίζουν < 51 kg: η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση του Paliperidone/Teva είναι 6 mg.

Έφηβοι που ζυγίζουν ≥ 51 kg: η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση του Paliperidone/Teva είναι 12 mg.

Προσαρμογή στη δοσολογία, εάν ενδείκνυται, πρέπει να γίνεται μόνο έπειτα από κλινική επανεκτίμηση ανάλογα με την ανάγκη κάθε ασθενούς. Όταν ενδείκνυται αυξήσεις της δόσης, συνιστώνται προσαυξήσεις 3 mg/ημέρα και γενικά πρέπει να πραγματοποιούνται σε διαστήματα 5 ημερών ή μεγαλύτερα. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της παλιπεριδόνης στη θεραπεία της σχιζοφρένειας σε εφήβους μεταξύ 12 και 14 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8 και 5.1 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση σχετικά με τη δοσολογία. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Paliperidone/Teva σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

Σχιζοσυναισθηματική διαταραχή: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της παλιπεριδόνης στη θεραπεία της σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής σε ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών δεν έχουν μελετηθεί ή τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Paliperidone/Teva σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας του Paliperidone/Teva με βάση το φύλο, τη φυλή ή το αν το άτομο καπνίζει ή όχι.

Τρόπος χορήγησης

Το Paliperidone/Teva προορίζεται για από στόματος χορήγηση. Πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με υγρό και να μη μασάται, κόβεται ή θρυμματίζεται. Η δραστική ουσία περιέχεται εντός μη απορροφήσιμου περιβλήματος, το οποίο έχει σχεδιαστεί ώστε να απελευθερώνει τη δραστική ουσία με ελεγχόμενο ρυθμό. Το περίβλημα του δισκίου, μαζί με αδιάλυτα συστατικά του πυρήνα, αποβάλλεται από τον οργανισμό. Οι ασθενείς δεν πρέπει να ανησυχήσουν εάν διαπιστώσουν περιστασιακά στα κόπρανά τους κάτι που μοιάζει με δισκίο.

Η χορήγηση του Paliperidone/Teva πρέπει να τυποποιηθεί σε σχέση με τη λήψη της τροφής (βλέπε παράγραφο 5.2). Ο ασθενής πρέπει να καθοδηγηθεί είτε να λαμβάνει πάντα το Paliperidone/Teva σε κατάσταση νηστείας είτε να το λαμβάνει πάντα μαζί με το πρόγευμα και να μην εναλλάσσει τη λήψη του μεταξύ της κατάστασης νηστείας ή της λήψης τροφής.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, στη ρισπεριδόνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι ασθενείς που πάσχουν από σχιζοσυναισθηματική διαταραχή και ακολουθούν θεραπεία με παλιπεριδόνη, πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ενδεχόμενη μετάβαση από συμπτώματα μανίας σε συμπτώματα κατάθλιψης.

Διάστημα QT

Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση της παλιπεριδόνης σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή με οικογενειακό ιστορικό παράτασης του QT, και κατά τη συγχορήγηση του με άλλα φάρμακα που θεωρείται ότι παρατείνουν το διάστημα QT.

Κακώθες νευροληπτικό σύνδρομο

Το Κακώθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (NMS), το οποίο χαρακτηρίζεται από υπερθερμία, μυϊκή ακαμψία, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, μεταβολή του επιπέδου συνείδησης και αυξημένα επίπεδα της κρεατινοφωσφοκινάσης ορού, έχει αναφερθεί ότι παρατηρείται με την παλιπεριδόνη. Επιπρόσθετα κλινικά σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν μυοσφαιρινουρία (ραβδομύλυση) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Εάν ένας ασθενής εκδηλώσει σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν την παρουσία NMS, όλα τα αντιψυχωσικά, περιλαμβανομένου και του Paliperidone/Teva, πρέπει να διακοπούν.

Βραδυκινησία/ εξωπυραμιδικά συμπτώματα

Τα φάρμακα που διαθέτουν ιδιότητες ανταγωνισμού των υποδοχέων της ντοπαμίνης έχουν σχετιστεί με την επαγωγή βραδυκινησίας, η οποία χαρακτηρίζεται από ρυθμικές, ακούσιες κινήσεις, κυρίως της γλώσσας και/ή του προσώπου. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα βραδυκινησίας, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής όλων των αντιψυχωσικών, περιλαμβανομένου και του Paliperidone/Teva.

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ψυχοδιεγερτικά (πχ μεθυλφαινιδάτη) και παλιπεριδόνη, καθώς εξωπυραμιδικά συμπτώματα μπορεί να προκύψουν κατά την προσαρμογή του ενός ή και των δύο φαρμάκων. Συνιστάται σταδιακή διακοπή της θεραπείας με διεγερτικά (βλέπε παράγραφο 4.5).

Λευκοπενία, ουδετεροπενία και ακοκκιοκυτταραιμία

Περιστατικά λευκοπενίας, ουδετεροπενίας και ακοκκιοκυτταραιμίας έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της παλιπεριδόνης. Η ακοκκιοκυτταραιμία έχει αναφερθεί πολύ σπάνια (< 1/10.000 ασθενείς) κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Οι ασθενείς με ιστορικό κλινικά σημαντικού χαμηλού αριθμού λευκοκυττάρων ή φαρμακογενούς λευκοπενίας/ουδετεροπενίας πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της θεραπείας και η διακοπή της παλιπεριδόνης πρέπει να εξετάζεται με το πρώτο σημείο κλινικά σημαντικής μείωσης του αριθμού των λευκοκυττάρων, απουσία άλλων αιτιολογικών παραγόντων. Οι ασθενείς με κλινικά σημαντική ουδετεροπενία πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για πυρετό ή άλλα συμπτώματα ή σημεία λοίμωξης και να λάβουν κατάλληλη θεραπεία εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα ή σημεία. Οι ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων < 1×10^9 /L) πρέπει να διακόπτουν την παλιπεριδόνη και να υποβάλλονται σε παρακολούθηση του αριθμού των λευκοκυττάρων τους μέχρι την ανάρρωση.

Υπεργλυκαιμία και σακχαρώδης διαβήτης

Έχουν αναφερθεί υπεργλυκαιμία, σακχαρώδης διαβήτης και παρόξυνση προϋπάρχοντος διαβήτη κατά τη διάρκεια θεραπείας με παλιπεριδόνη. Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί προϋπάρχουσα αύξηση του σωματικού βάρους, η οποία μπορεί να είναι ένας προδιαθεσικός

παράγοντας. Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί συσχέτιση με κετοξέωση και σπάνια με διαβητικό κόμμα. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση, σύμφωνα με τις χρησιμοποιούμενες αντιψυχωσικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οποιοδήποτε άτυπο αντιψυχωσικό, συμπεριλαμβανομένης της παλιπεριδόνης, πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (όπως πολυδιψία, πολουρία, πολυφαγία και αδυναμία) και οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για επιδείνωση του ελέγχου της γλυκόζης.

Αύξηση σωματικού βάρους

Έχει αναφερθεί σημαντική αύξηση βάρους με τη χρήση της παλιπεριδόνης. Πρέπει να γίνεται τακτική παρακολούθηση του σωματικού βάρους.

Υπερπρολακτιναιμία

Οι μελέτες ιστικής καλλιέργειας υποδεικνύουν ότι η κυτταρική ανάπτυξη στους όγκους των ανθρώπινων μαστών μπορεί να διεγερθεί με την προλακτίνη. Αν και δεν έχει καταδειχθεί σαφής συσχέτιση με τη χορήγηση αντιψυχωσικών σε κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες, συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σχετικό ιατρικό ιστορικό. Η παλιπεριδόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με πιθανούς όγκους εξαρτώμενους από την προλακτίνη.

Ορθοστατική υπόταση

Η παλιπεριδόνη μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση σε μερικούς ασθενείς εξαιτίας της ανασταλτικής της δράσης στους α-υποδοχείς.

Με βάση συγκεντρωτικά δεδομένα από τις τρεις, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διάρκειας 6 εβδομάδων, σταθερής δόσης κλινικές δοκιμές με παλιπεριδόνη (3, 6, 9 και 12 mg), η ορθοστατική υπόταση αναφέρθηκε στο 2,5% των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με παλιπεριδόνη, συγκριτικά με το 0,8% των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η παλιπεριδόνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα ή ισχαιμία μυοκαρδίου, διαταραχές της αγωγιμότητας), διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου ή καταστάσεις που προδιαθέτουν τον ασθενή σε υπόταση (π.χ. αφυδάτωση και υποογκαιμία).

Επιληπτικοί σπασμοί

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

Ενδεχόμενη εντερική απόφραξη του γαστρεντερικού σωλήνα

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

Καταστάσεις με ελάττωση του χρόνου διάβασης του γαστρεντερικού σωλήνα

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια

Η παλιπεριδόνη δεν έχει μελετηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια. Η εμπειρία από τη ρισπεριδόνη θεωρείται ότι ισχύει επίσης για την παλιπεριδόνη.

Συνολική θνησιμότητα

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

Ανεπιθύμητες ενέργειες από διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου

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

Νόσος Parkinson και άνοια με σωματία Lewy

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

Πριαπισμός

Τα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα (συμπεριλαμβανομένης της ρισπεριδόνης) με ανασταλτικές δράσεις στους α-αδρενεργικούς υποδοχείς έχουν αναφερθεί ότι προκαλούν πριαπισμό. Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία, πριαπισμός έχει αναφερθεί επίσης με την παλιπεριδόνη, η οποία είναι ο ενεργός μεταβολίτης της ρισπεριδόνης. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται να αναζητούν επείγουσα ιατρική φροντίδα στην περίπτωση που ο πριαπισμός δεν έχει υποχωρήσει εντός 3-4 ωρών.

Ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος

Η παρεμβολή στην ικανότητα του σώματος να ελαττώνει την κεντρική του θερμοκρασία, έχει αποδοθεί σε αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα. Συνιστάται η κατάλληλη προσοχή κατά τη

συνταγογράφηση της παλιπεριδόνης σε ασθενείς που αναμένεται να εμπλακούν σε καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να συμβάλλουν σε αύξηση της κεντρικής θερμοκρασίας του σώματος, π.χ. πολύ έντονη σωματική άσκηση, έκθεση σε πολύ υψηλές θερμοκρασίες, συγχορήγηση φαρμάκων με αντιχολινεργική δράση ή αφυδάτωση.

Φλεβική θρομβοεμβολή

Περιστατικά φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα. Δεδομένου ότι οι ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με αντιψυχωσικά συχνά παρουσιάζουν επίκτητους παράγοντες κινδύνου για VTE, όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για VTE πρέπει να προσδιορίζονται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με παλιπεριδόνη και να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα.

Αντιεμετική δράση

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η κατασταλτική δράση της παλιπεριδόνης πρέπει να παρακολουθείται στενά σε αυτόν τον πληθυσμό. Μία αλλαγή στην ώρα χορήγησης της παλιπεριδόνης μπορεί να βελτιώσει την επίδραση της καταστολής στον ασθενή.

Λόγω των δυνατικών επιδράσεων της παρατεταμένης υπερπρολακτιναιμίας στην ανάπτυξη και τη σεξουαλική ωρίμανση στους εφήβους, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η τακτική κλινική αξιολόγηση της ενδοκρινολογικής κατάστασης, συμπεριλαμβανομένων των μετρήσεων του ύψους, του βάρους, της σεξουαλικής ωρίμανσης, της παρακολούθησης της έμμηνης λειτουργίας και άλλων επιδράσεων που πιθανά να σχετίζονται με την προλακτίνη.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με παλιπεριδόνη πρέπει επίσης να διεξάγεται τακτική εξέταση για εξωπυραμδικά συμπτώματα και άλλες διαταραχές της κίνησης.

Για συγκεκριμένες δοσολογικές συστάσεις στον παιδιατρικό πληθυσμό βλέπε παράγραφο 4.2.

Διεγχειρητικό Σύνδρομο Χαλαρής Ίριδας

Διεγχειρητικό σύνδρομο χαλαρής ίριδας (IFIS) έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων καταρράκτη σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα με ανταγωνιστική δράση στους άλφα 1α-αδρενεργικούς υποδοχείς, όπως η παλιπεριδόνη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Το IFIS ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο οφθαλμικών επιπλοκών τόσο κατά τη διάρκεια της επέμβασης όσο και μετά από αυτή. Πριν από την επέμβαση θα πρέπει να αναφέρεται στον χειρουργό οφθαλμίατρο εάν χρησιμοποιούνται επί του παρόντος ή έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν φάρμακα με ανταγωνιστική δράση στους άλφα 1α-αδρενεργικούς υποδοχείς. Το δυνατικό όφελος από τη διακοπή της θεραπείας με αναστολείς των άλφα 1α-αδρενεργικών υποδοχέων πριν από τη χειρουργική επέμβαση καταρράκτη δεν έχει τεκμηριωθεί και πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου από τη διακοπή της αντιψυχωσικής θεραπείας.

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

Πιθανότητα της παλιπεριδόνης να επηρεάζει άλλα φάρμακα

Η παλιπεριδόνη δεν αναμένεται να προκαλέσει κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με φάρμακα, τα οποία μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450. Μελέτες *in vitro* υποδηλώνουν ότι η παλιπεριδόνη δεν επάγει τη δραστηριότητα του CYP1A2.

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

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

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

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

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες για την αλληλεπίδραση μεταξύ της παλιπεριδόνης και του λιθίου, ωστόσο δεν θεωρείται πιθανό να λάβει χώρα φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ τους.

Η συγχορήγηση της παλιπεριδόνης των 12 mg μία φορά την ημέρα με δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης *divalproex sodium* (500 mg έως 2.000 mg μία φορά την ημέρα) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική σταθερή κατάσταση του βαλπροϊκού. Η συγχορήγηση παλιπεριδόνης με δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης *divalproex sodium* αύξησε την έκθεση στην παλιπεριδόνη (βλέπε παρακάτω).

Πιθανότητα άλλων φαρμάκων να επηρεάζουν την παλιπεριδόνη

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

Η συγχορήγηση παλιπεριδόνης μία φορά την ημέρα με καρβαμαζεπίνη 200 mg δύο φορές ημερησίως προκάλεσε μία μείωση κατά περίπου 37% στη μέση C_{max} και AUC της παλιπεριδόνης στη σταθερή κατάσταση. Η μείωση αυτή προκαλείται, σε σημαντικό βαθμό, από μία αύξηση κατά 35% της νεφρικής κάθαρσης της παλιπεριδόνης, πιθανόν ως αποτέλεσμα επαγωγής της νεφρικής P-gp από την καρβαμαζεπίνη. Μία ήσσονος σημασίας μείωση της αμετάβλητης ποσότητας της

δραστικής ουσίας που εκκρίνεται στα ούρα, υποδηλώνει ότι υπήρξε μικρή δράση στο μεταβολισμό του CYP ή στη βιοδιαθεσιμότητα της παλιπεριδόνης κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης καρβαμαζεπίνης. Μεγαλύτερες μειώσεις στις συγκεντρώσεις της παλιπεριδόνης στο πλάσμα μπορεί να παρουσιαστούν με υψηλότερες δόσεις καρβαμαζεπίνης. Κατά την έναρξη της καρβαμαζεπίνης, η δόση της παλιπεριδόνης πρέπει να επαναξιολογείται και να αυξάνεται εάν είναι αναγκαίο. Αντιστρόφως, κατά τη διακοπή της καρβαμαζεπίνης, η δόση της παλιπεριδόνης πρέπει να επαναξιολογείται και να μειώνεται εάν είναι αναγκαίο. Απαιτούνται 2-3 εβδομάδες προκειμένου να επιτευχθεί πλήρης επαγωγή και με τη διακοπή του επαγωγέα η δράση μειώνεται βαθμιαία για ανάλογη χρονική περίοδο. Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή βότανα τα οποία είναι επαγωγείς, π.χ., η ριφαμπικίνη και το Βαλσαμόχορτο (St John's wort -*Hypericum perforatum*) μπορεί να έχουν παρόμοια επίδραση στην παλιπεριδόνη.

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

Η συγχορήγηση μίας εφάπαξ δόσης παλιπεριδόνης 12 mg με δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης divalproex sodium (δύο δισκία των 500 mg μία φορά την ημέρα) είχε ως αποτέλεσμα αύξηση κατά 50% περίπου της C_{max} και AUC της παλιπεριδόνης. Εάν η παλιπεριδόνη συγχορηγείται με βαλπροϊκό, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δοσολογίας της παλιπεριδόνης μετά από κλινική αξιολόγηση.

Ταυτόχρονη χορήγηση της παλιπεριδόνης με ρισπεριδόνη

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

Συγχορήγηση της παλιπεριδόνης με ψυχοδιεγερτικά

Η συνδυασμένη χρήση ψυχοδιεγερτικών (π.χ., μεθυλφαινιδάτη) με παλιπεριδόνη μπορεί να οδηγήσει σε εξωπυραμδικά συμπτώματα κατά την αλλαγή της μίας ή και των δύο θεραπειών (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της παλιπεριδόνης κατά τη διάρκεια της κύησης. Η παλιπεριδόνη δεν ήταν τερατογόνος σε μελέτες σε ζώα, παρατηρήθηκαν όμως άλλες μορφές τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Νεογνά που εκτίθενται σε αντιψυχωσικά (συμπεριλαμβανομένης της παλιπεριδόνης) κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης διατρέχουν κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων εξωπυραμδικών και/ή στερητικών συμπτωμάτων τα οποία μπορεί να ποικίλλουν σε σοβαρότητα και διάρκεια μετά τον τοκετό. Έχουν υπάρξει αναφορές για διέγερση, υπέρτονια, υποτονία, τρόμο, υπνηλία, αναπνευστική δυσχέρεια ή διαταραχή πρόσληψης τροφής. Συνεπώς, τα νεογέννητα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Η παλιπεριδόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός αν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν καταστεί απαραίτητη η διακοπή κατά τη διάρκεια της κύησης, αυτή δεν πρέπει να γίνει απότομα.

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκαν σχετικές επιδράσεις στις μη κλινικές μελέτες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενήλικες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) που αναφέρθηκαν πιο συχνά στις κλινικές δοκιμές με ενήλικες ήταν κεφαλαλγία, αϋπνία, καταστολή/υπνηλία, παρκινσονισμός, ακαθησία, ταχυκαρδία, τρόμος, δυστονία, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, άγχος, ζάλη, αυξημένο σωματικό βάρος, ναυτία, διέγερση, δυσκοιλιότητα, έμετος, κόπωση, κατάθλιψη, δυσπεψία, διάρροια, ξηροστομία, οδονταλγία, μυοσκελετικό άλγος, υπέρταση, εξασθένιση, οσφυαλγία, ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο και βήχας.

Οι ΑΕ που φάνηκε να είναι δόσοεξαρτώμενες περιλάμβαναν κεφαλαλγία, καταστολή/υπνηλία, παρκινσονισμό, ακαθησία, ταχυκαρδία, δυστονία, ζάλη, τρόμο, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, δυσπεψία και μυοσκελετικό άλγος.

Στις μελέτες για τη σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσίασε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών από το σύνολο της ομάδας χορήγησης της παλιπεριδόνης οι οποίοι λάμβαναν ταυτόχρονη θεραπεία με αντικαταθλιπτικό ή σταθεροποιητή της διάθεσης, σε σύγκριση με τους ασθενείς εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε παλιπεριδόνη ως μονοθεραπεία.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Ακολουθούν όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τις κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία με την παλιπεριδόνη με βάση την κατηγορία συχνότητας που εκτιμήθηκε σε κλινικές δοκιμές σε ενήλικες. Χρησιμοποιούνται οι ακόλουθοι όροι και συχνότητες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται με σειρά μειούμενης σοβαρότητας.

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια				
	Συχνότητα				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		βρογχίτιδα, λοίμωξη του άνωτερου αναπνευστικού συστήματος, παραρρινοκολπί- τιδα, ουρολοίμωξη, γρίπη	πνευμονία, λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, κυστίτιδα, λοίμωξη του ωτός, αμυγδαλίτιδα	λοίμωξη του οφθαλμού, ονυχομυκητία- ση, κυτταρίτιδα, ακαρεοδερματί- τιδα	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων, θρομβοπενία, αναιμία, μειωμένος αιματοκρίτης	ακοκκιοκυττα- ραιμία ^γ , συδετεροπενία, μειωμένος αριθμός ηωσινόφιλων	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				αναφυλακτική αντίδραση, υπερευαισθησία	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			υπερπρολακτιναι- μία ^α	απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης ^γ , παρουσία γλυκόζης στα ούρα	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		αυξημένο σωματικό βάρος, αυξημένη όρεξη, μειωμένο σωματικό βάρος μειωμένη όρεξη	σακχαρώδης διαβήτης ^δ , υπεργλυκαιμία, αυξημένη περίμετρος μέσης, ανορεξία, αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος	δηλητηρίαση με νερό, διαβητική κετοξέωση ^γ , υπογλυκαιμία, πολυδιψία, αυξημένη χοληστερόλη αίματος	υπερινσου- λιναίμια
Ψυχιατρικές διαταραχές	αϋπνία ^ε	μανία, διέγερση, κατάθλιψη, άγχος	διαταραχή ύπνου συγχυτική κατάσταση, μειωμένη γενετήσια ορμή, ανοργασμία, νευρική εφιάλτης	κατατονία, υπνοβασία, αμβλύ συναίσθημα ^γ	
Διαταραχές του νευρικού	Παρκιν- σονισμός	δυστονία ^β , ζάλη, δυσκινησία ^β ,	βραδυκίνηση, σπασμός ^ε ,	κακώθες νευροληπτικό	

συστήματος	β, ακαθησί α ^β , καταστο- λή/υπνη- λία, κεφαλαλ- γία	τρόμος ^β	συγκοπή, ψυχοκινητική υπερδραστηριό- τητα, ζάλη θέσης, διαταραχή στην προσοχή, δυσαρθρία, δυσγευσία, υποαισθησία, παραισθησία	σύνδρομο, εγκεφαλική ισχαιμία, μη ανταπόκριση σε ερεθίσματα ^γ , απώλεια συνείδησης, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης ^γ , διαβητικό κώ- μα ^γ , διαταραχή ισορροπίας, μη φυσιολογικός συντονισμός, τρόμος κεφαλής ^γ	
Οφθαλμικές διαταραχές		θαμπή όραση	φωτοφοβία, επιεφυκίτιδα ξηροφθαλμία	γλαύκωμα, διαταραχή κινητικότητας του οφθαλμού ^γ , συστροφή του οφθαλμικού βολβού ^γ , αυξημένη δακρύρροια, υπεραιμία οφθαλμού	
Διαταραχές του ωτός και το λαβυρίνθου			ίλιγγος, εμβοές, ωταλγία		
Καρδιακές διαταραχές		κολποκοιλιακός αποκλεισμός, διαταραχή αγωγιμότητας, ηλεκτροκαρδιο- γράφημα, παρατεταμένο διάστημα QT, βραδυκαρδία, ταχυκαρδία	φλεβοκομβική αρρυθμία, μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιο- γράφημα, αίσθημα παλμών	κολπική μαρμαρυγή, σύνδρομο ορθοστατικής ταχυκαρδίας θέσης ^γ	
Αγγειακές διαταραχές		ορθοστατική υπόταση, υπέρταση	υπόταση	πνευμονική εμβολή, φλεβική θρόμβωση, ισχαιμία, έξαψη	
Διαταραχές του αναπνευστικού		Φαρυγγολαρυγ- γικό άλγος, βήχας, ρινική	δύσπνοια, συριγμός, επίσταξη	σύνδρομο άπνοιας κατά τον ύπνο,	πνευμονι- κή

συστήματος, του θώρακα και το μεσοθωράκιου		συμφόρηση		υπεραερισμός, πνευμονία από εισρόφηση, συμφόρηση αναπνευστικής οδού, δυσφωνία	συμφόρηση
Διαταραχές του γαστρεντερικού		κοιλιακό άλγος, κοιλιακή δυσφορία, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, δυσπεψία, ξηροστομία, οδονταλγία	διογκωμένη γλώσσα, γαστρεντερίτιδα, δυσφαγία, μετεωρισμός	παγκρεατίτιδα ^γ , απόφραξη του εντέρου, ειλεός, ακράτεια κοπράνων, κοπρόλιθος ^γ χειλίτιδα	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		αυξημένες τρανσαμινάσες	αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση, αυξημένο ηπατικό ένζυμο	ίκτηρος	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		κνησμός, εξάνθημα	κνίδωση, αλωπεκία, έκζεμα, ακμή	αγγειοοίδημα, φαρμακευτικό εξάνθημα ^γ , υπερκεράτωση, ξηροδερμία, ερύθημα, αποχρωματισμός δέρματος, σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, πιτυρίδα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		μυοσκελετικό άλγος, οσφυαλγία, αρθραλγία	αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος, μυϊκοί σπασμοί, δυσκαμψία των αρθρώσεων, οίδημα των αρθρώσεων, μυϊκή αδυναμία, αυχεναλγία	ραβδομυόλυση ^γ , μη φυσιολογική στάση σώματος ^γ	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			ακράτεια ούρων, πολλακιουρία, κατακράτηση ούρων, δυσουρία		
Καταστάσεις της κήσης, της λοχείας και της				σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου των	

περιγεννητικής περιόδου				νεογνών (βλέπε παράγραφο 4.6) ^γ	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		αμηνόρροια	στυτική δυσλειτουργία, διαταραχή της εκσπερμάτισης, διαταραχή της εμμήνου ρύσεως ^ε , γαλακτόρροια, σεξουαλική δυσλειτουργία, μαστοδυνία, δυσανεξία μαστού	πριαπισμός ^γ , καθυστερημένη έμμηνος ρύση ^γ , γυναικομαστία, συμφορητική διόγκωση μαστού, διόγκωση μαστού ^γ , έκκριση μαστού, κολπικό έκκριμα	
Γενικές Διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		πυρεξία, εξασθένιση, κόπωση	οίδημα προσώπου, οίδημα ^ε , ρίγη, αυξημένη θερμοκρασία σώματος, μη φυσιολογικό βάδισμα, δίψα, θωρακικό άλγος, θωρακική δυσφορία, αίσθημα κακουχίας	υποθερμία ^γ , μειωμένη θερμοκρασία σώματος ^γ , σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου ^γ , σκλήρυνση ^γ	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			πτώση		

^α Ανατρέξτε στην παράγραφο «Υπερπρολακτιναιμία» παρακάτω

^β Ανατρέξτε στην παράγραφο «Εξωπυραμδικά συμπτώματα» παρακάτω

^γ Δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της παλιπεριδόνης αλλά παρατηρήθηκαν με την παλιπεριδόνη μετά την κυκλοφορία

^δ Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο πιλοτικές δοκιμές, ο σακχαρώδης διαβήτης αναφέρθηκε στο 0,05% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με παλιπεριδόνη σε σύγκριση με ποσοστό 0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η συνολική επίπτωση από όλες τις κλινικές δοκιμές ήταν 0,14% σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν παλιπεριδόνη

^ε **Η αϋπνία περιλαμβάνει:** αρχική αϋπνία, αϋπνία κατά τη μέση του ύπνου· **Ο σπασμός περιλαμβάνει:** σπασμό γενικευμένης επιληψίας. **Το οίδημα περιλαμβάνει:** γενικευμένο οίδημα, περιφερικό οίδημα, οίδημα με εντύπωμα. **Οι διαταραχές της έμμηνο ρύσης περιλαμβάνουν:** ακανόνιστη έμμηνο ρύση, oligομηνόρροια

Ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες παρατηρήθηκαν με φαρμακοτεχνικές μορφές ρισπεριδόνης
 Η παλιπεριδόνη είναι ο δραστικός μεταβολίτης της ρισπεριδόνης, συνεπώς τα προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών αυτών των δύο ουσιών (συμπεριλαμβανομένων των από στόματος και των ενέσιμων

μορφών) σχετίζονται μεταξύ τους. Επιπλέον των προαναφερθέντων ανεπιθύμητων ενεργειών, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν κατά τη χρήση προϊόντων τα οποία περιέχουν ρισπεριδόνη και είναι αναμενόμενο να εμφανιστούν και με την παλιπεριδόνη.

Ψυχιατρικές διαταραχές: σχετιζόμενη με τον ύπνο διαταραχή πρόσληψης τροφής

Διαταραχές του νευρικού συστήματος: διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου

Οφθαλμικές διαταραχές: σύνδρομο χαλαρής ίριδας (διεγχειρητικό)

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου: ρόγχοι

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Εξωπυραμιδικά συμπτώματα (ΕΠΣ)

Στις κλινικές δοκιμές σχιζοφρένειας, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ του εικονικού φαρμάκου και των δόσεων των 3 και 6 mg της παλιπεριδόνης. Εξάρτηση των ΕΠΣ από τη δόση παρατηρήθηκε για τις δύο υψηλότερες δόσεις της παλιπεριδόνης (9 και 12 mg). Στις μελέτες σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής, η συχνότητα εμφάνισης ΕΠΣ που παρατηρήθηκε ήταν υψηλότερη από ότι για το εικονικό φάρμακο (placebo) σε όλες τις ομάδες δόσης χωρίς σαφή σχέση με τη δόση.

Τα ΕΠΣ περιλάμβαναν συγκεντρωτική ανάλυση των ακόλουθων όρων: παρκινσονισμού (που περιλαμβάνει υπερέκκριση σιέλου, μυοσκελετική δυσκαμψία, παρκινσονισμό, σιελόρροια, σημείο οδοντωτού τροχού, βραδυκινησία, υποκινησία, καθηλωμένο προσωπείο, μυϊκό σφίξιμο, ακινησία, αυχενική ακαμψία, μυϊκή ακαμψία, παρκινσονικό βάδισμα και μη φυσιολογικό αντανακλαστικό του μεσοφρύου, παρκινσονικό τρόμο ηρεμίας), ακαθησίας (που περιλαμβάνει ακαθησία, ανησυχία, υπερκινησία και σύνδρομο ανήσυχων ποδιών), δυσκινησίας (δυσκινησία, μυϊκές δεσμιδώσεις, χορειοαθέτωση, αθέτωση και μυόκλωνο), δυστονίας (που περιλαμβάνει δυστονία, υπερτονία, ραιβόκρανο, ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, μυϊκή σύσπαση, βλεφαρόσπασμο, κρίση περιστροφής οφθαλμικών βολβών, παράλυση γλώσσας, σπασμό προσώπου, λαρυγγόσπασμο, μυοτονία, οπισθότονο, σπασμό στοματοφάρυγγα, πλαγιότονο, σπασμό γλώσσας και τρισμό) και τρόμο. Πρέπει να σημειωθεί ότι περιλαμβάνεται ένα ευρύτερο φάσμα συμπτωμάτων τα οποία δεν έχουν απαραίτητα εξωπυραμιδική προέλευση.

Αύξηση σωματικού βάρους

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

Στις κλινικές δοκιμές σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής, ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε παλιπεριδόνη (5%) παρουσίασε αύξηση σωματικού βάρους κατά $\geq 7\%$ σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo) (1%). Στη μελέτη όπου εξετάστηκαν δύο ομάδες δόσης (βλέπε παράγραφο 5.1), η αύξηση σωματικού βάρους κατά $\geq 7\%$ ήταν 3% στην ομάδα χαμηλότερης δόσης (3-6 mg), 7% στην ομάδα υψηλότερης δόσης (9-12 mg) και 1% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (placebo).

Υπερπρολακτιναιμία

Στις κλινικές δοκιμές σχιζοφρένειας, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της προλακτίνης στον ορό με την παλιπεριδόνη στο 67% των ασθενών. Ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να υποδηλώνουν αύξηση των επιπέδων της προλακτίνης (π.χ. αμηνόρροια, γαλακτόρροια, διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, γυναικομαστία) αναφέρθηκαν συνολικά στο 2% των ασθενών. Οι μέγιστες μέσες αυξήσεις των συγκεντρώσεων της προλακτίνης στον ορό παρατηρήθηκαν γενικά κατά την

ημέρα 15 της θεραπείας, παρέμειναν όμως πάνω από τα επίπεδα κατά την έναρξη μέχρι το καταληκτικό σημείο της μελέτης.

Δράσεις της κατηγορίας

Παράταση του διαστήματος QT, κοιλιακή αρρυθμία (κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία), αιφνίδιος θάνατος άγνωστης αιτιολογίας, καρδιακή ανακοπή και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes) μπορεί να συμβούν με αντιψυχωσικά. Περιστατικά φλεβικής θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών πνευμονικής εμβολής και περιστατικών εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά φάρμακα- Η συχνότητα εμφάνισης δεν είναι γνωστή.

Η παλιπεριδόνη είναι ο ενεργός μεταβολίτης της ρισπεριδόνης. Το προφίλ ασφάλειας της ρισπεριδόνης μπορεί να είναι παρόμοιο.

Ηλικιωμένοι

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Σε μία βραχυπρόθεσμη και δύο μακροπρόθεσμες μελέτες με δισκία παλιπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης που διεξήχθη σε εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με σχιζοφρένεια, το συνολικό προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο με αυτό που έχει παρατηρηθεί σε ενήλικες. Στο συγκεντρωτικό πληθυσμό εφήβων με σχιζοφρένεια (12 ετών και άνω, N= 545) που εκτέθηκαν σε παλιπεριδόνη, η συχνότητα και ο τύπος των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοιος με αυτές στους ενήλικες εκτός των ακόλουθων ΑΕ οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα σε εφήβους που λάμβαναν παλιπεριδόνη σε σχέση με ενήλικες που λάμβαναν παλιπεριδόνη (και συχνότερα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο): καταστολή/υπνηλία, παρκινσονισμός, αύξηση σωματικού βάρους, λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ακαθυσία και τρόμος αναφέρθηκαν πολύ συχνά ($\geq 1/10$) σε εφήβους, κοιλιακό άλγος, γαλακτόρροια, γυναικομαστία, ακμή, δυσαρθρία, γαστρεντερίτιδα, επίσταξη, λοίμωξη του ωτός, αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος και ίλιγγος αναφέρθηκαν συχνά ($\geq 1/100$, $< 1/10$) σε εφήβους.

Εξωπυραμιδικά Συμπτώματα (ΕΠΣ)

Στη βραχυπρόθεσμη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σταθερής δόσης μελέτη με εφήβους, η επίπτωση των ΕΠΣ ήταν υψηλότερη από εκείνη του εικονικού φαρμάκου για όλες τις δόσεις της παλιπεριδόνης με μία αυξημένη συχνότητα των ΕΠΣ στις υψηλότερες δόσεις. Σε όλες τις μελέτες εφήβων, τα ΕΠΣ ήταν περισσότερο συχνά σε εφήβους από ότι σε ενήλικες για κάθε δόση της παλιπεριδόνης.

Αύξηση Σωματικού Βάρους

Στη βραχυπρόθεσμη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σταθερής δόσης μελέτη με εφήβους, ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν παλιπεριδόνη (6-19% ανάλογα με τη δόση) εμφάνισαν αύξηση $\geq 7\%$ του σωματικού βάρους συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (2%). Δεν υπήρξε σαφής συσχέτιση της δόσης. Στη μακροπρόθεσμη διάρκειας 2 ετών μελέτη, οι ασθενείς που εκτέθηκαν στην παλιπεριδόνη κατά τη διάρκεια και της διπλά τυφλής και της ανοικτού σχεδιασμού μελέτης ανέφεραν μία μέτρια αύξηση σωματικού βάρους (4,9 kg).

Σε εφήβους, η αύξηση του σωματικού βάρους θα πρέπει να αξιολογείται σε σχέση με το αναμενόμενο της φυσιολογικής ανάπτυξης.

Προλακτίνη

Στην έως 2-ετή ανοικτού σχεδιασμού μελέτη θεραπείας με παλιπεριδόνη σε εφήβους με σχιζοφρένεια, η επίπτωση των αυξημένων επιπέδων προλακτίνης στον ορό σημειώθηκε στο 48% των γυναικών και στο 60% των ανδρών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να υποδηλώνουν αύξηση των επιπέδων προλακτίνης (πχ. αμηνόρροια, γαλακτόρροια, διαταραχές της εμμήνου ρύσης, γυναιοκομαστία) αναφέρθηκαν συνολικά στο 9,3% των ασθενών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Σε γενικές γραμμές, τα αναμενόμενα σημεία και συμπτώματα είναι αυτά που προκύπτουν από την υπερβολική έκφραση των γνωστών φαρμακολογικών ιδιοτήτων της παλιπεριδόνης, δηλαδή υπνηλία και καταστολή, ταχυκαρδία και υπόταση, παράταση του διαστήματος QT, και εξωπυραμидικά συμπτώματα. Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκηνη ριπιδίου (torsade de pointes) και κοιλιακή μαρμαρυγή έχουν αναφερθεί σε συσχέτισμό με υπερδοσολογία. Στην περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα ταυτόχρονης λήψης πολλών φαρμακευτικών προϊόντων.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η φύση της παρατεταμένης αποδέσμευσης του προϊόντος όταν εκτιμώνται οι θεραπευτικές ανάγκες και η ανάρρωση. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την παλιπεριδόνη. Εφαρμόζονται μόνο γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Εξασφαλίστε και διατηρήστε έναν βατό αεραγωγό και εξασφαλίστε επαρκή οξυγόνωση και αερισμό. Πρέπει να αρχίσει άμεσα καρδιαγγειακή παρακολούθηση και πρέπει να περιλαμβάνει συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση για πιθανές αρρυθμίες. Η υπόταση και η κυκλοφορική κατέρρευση πρέπει να αντιμετωπίζονται με τα κατάλληλα μέτρα, όπως η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και/ή συμπαθητικομιμητικών παραγόντων. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης ενεργού άνθρακα μαζί με καθαρτικό. Σε περίπτωση σοβαρών εξωπυραμидικών συμπτωμάτων πρέπει να χορηγηθούν αντιχολινεργικοί παράγοντες. Η στενή επίβλεψη και παρακολούθηση πρέπει να συνεχιστούν μέχρι να αναρρώσει ο ασθενής.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακολογική κατηγορία: Ψυχοτρόπα, άλλα αντιψυχωσικά, κωδικός ATC: N05AX13

Το Paliperidone/Teva περιέχει ένα ρακεμικό μείγμα (+) και (-) παλιπεριδόνης.

Μηχανισμός δράσης

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

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

Κλινική αποτελεσματικότητα

Σχιζοφρένεια

Η αποτελεσματικότητα της παλιπεριδόνης στη θεραπεία της σχιζοφρένειας αποδείχθηκε σε τρεις πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλές κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 εβδομάδων, σε άτομα που πληρούσαν τα κριτήρια του DSM-IV για τη σχιζοφρένεια. Οι δόσεις της παλιπεριδόνης, οι οποίες ποίκιλαν μεταξύ των τριών μελετών, κυμαίνονταν από 3 έως 15 mg μια φορά την ημέρα. Ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας καθορίστηκε η μείωση στη συνολική βαθμολογία της Κλίμακας Θετικού και Αρνητικού Συνδρόμου (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS), όπως φαίνεται στον ακόλουθο πίνακα. Η κλίμακα PANSS είναι μια επικυρωμένη καταγραφή πολλαπλών στοιχείων, που αποτελείται από πέντε παράγοντες για την αξιολόγηση θετικών συμπτωμάτων, αρνητικών συμπτωμάτων, αποδιοργανωμένων σκέψεων, ανεξέλεγκτης εχθρότητας/διέγερσης και άγχους/κατάθλιψης. Όλες οι υπό εξέταση δόσεις της παλιπεριδόνης διαφοροποιήθηκαν από το εικονικό φάρμακο την ημέρα 4 ($p < 0,05$). Τα προκαθορισμένα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την κλίμακα Personal and Social Performance (PSP) και την κλίμακα Clinical Global Impression-Severity (CGI-S). Και στις τρεις μελέτες, η παλιπεριδόνη αποδείχθηκε ανώτερη του εικονικού φαρμάκου τόσο στην PSP όσο και στην CGI-S. Αξιολογήθηκε επίσης και η αποτελεσματικότητα, μέσω του υπολογισμού της απόκρισης στη θεραπεία (η οποία ορίζεται ως μείωση της συνολικής βαθμολογίας στην κλίμακα PANSS $\geq 30\%$) ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο.

Μελέτες Σχιζοφρένειας: Συνολική βαθμολογία στην Κλίμακα Θετικού και Αρνητικού Συνδρόμου για τη Σχιζοφρένεια (PANSS)- Μεταβολή από την Έναρξη μέχρι το Τελικό Σημείο-LOCF για τις Μελέτες R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, και R076477-SCH-305: Ομάδα ανάλυσης με Πρόθεση για Θεραπεία (intent-to-treat)

	Εικονικό φάρμακο	Παλιπεριδόνη 3 mg	Παλιπεριδόνη 6 mg	Παλιπεριδόνη 9 mg	Παλιπεριδόνη 12 mg
R076477-SCH-303	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Μέση μεταβολή (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
P-value (έναντι Εικονικού φαρμάκου)			<0,001	<0,001	<0,001

Διαφορά μέσων ελαχίστων τετραγώνων (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
R076477-SCH-304 Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη (SD) Μέση μεταβολή (SD) P-value (έναντι Εικονικού φαρμάκου) Διαφορά μέσων ελαχίστων τετραγώνων (SE)	(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 Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη (SD) Μέση μεταβολή (SD) P-value (έναντι Εικονικού φαρμάκου) Διαφορά μέσων ελαχίστων τετραγώνων (SE)	(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)	

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

Μελέτες Σχιζοφρένειας: Ποσοστό ασθενών που ανταποκρίθηκαν στο τελικό σημείο LOCF					
Μελέτες R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 και R076477-SCH-305: Ομάδα ανάλυσης με Πρόθεση για Θεραπεία (intent-to-treat)					
	Εικονικό φάρμακο	Παλιπεριδόνη 3 mg	Παλιπεριδόνη 6 mg	Παλιπεριδόνη 9 mg	Παλιπεριδόνη 12 mg
R076477-SCH-303 N Απόκριση, n (%) Μη απόκριση, n (%) P-value (έναντι εικονικού φαρμάκου)	126 38 (30,2) 88 (69,8) --		123 69 (56,1) 54 (43,9) <0,001	122 62 (50,8) 60 (49,2) 0,001	129 79 (61,2) 50 (38,8) <0,001
R076477-SCH-304 N Απόκριση, n (%) Μη απόκριση, n (%) P-value (έναντι εικονικού φαρμάκου)	105 36 (34,3) 69 (65,7) --		110 55 (50,0) 55 (50,0) 0,025		111 57 (51,4) 54 (48,6) 0,012
R076477-SCH-305 N Απόκριση, n (%) Μη απόκριση, n (%) P-value (έναντι εικονικού φαρμάκου)	120 22 (18,3) 98 (81,7) --	123 49 (39,8) 74 (60,2) 0,001		123 56 (45,5) 67 (54,5) <0,001	

Σε μια μακροπρόθεσμη κλινική δοκιμή, η οποία σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της διατήρησης του αποτελέσματος, η παλιπεριδόνη αποδείχθηκε σημαντικά πιο αποτελεσματικό από το εικονικό φάρμακο στη διατήρηση του ελέγχου των συμπτωμάτων και στην καθυστέρηση της υποτροπής της σχιζοφρένειας. Αφού αρχικά είχαν λάβει θεραπεία για ένα οξύ επεισόδιο για 6 εβδομάδες και παρέμειναν σταθεροί για 8 εβδομάδες ακόμη με την παλιπεριδόνη (σε δόσεις που κυμαίνονταν από 3 έως 15 mg μία φορά την ημέρα), οι ασθενείς στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν κατά διπλά τυφλό τρόπο για να συνεχίσουν τη θεραπεία είτε με παλιπεριδόνη είτε με εικονικό φάρμακο, ωστόσο εμφάνιζαν υποτροπή των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας. Η δοκιμή τερματίστηκε πρόωρα για λόγους αποτελεσματικότητας, αφού φάνηκε ότι απαιτούνταν σημαντικά μεγαλύτερος χρόνος μέχρι την υποτροπή σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με την παλιπεριδόνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ($p=0,0053$).

Σχιζοσυναισθηματική διαταραχή

Η αποτελεσματικότητα της παλιπεριδόνης στην οξεία θεραπεία των ψυχωσικών ή μανιακών επεισοδίων της σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής επιβεβαιώθηκε με δύο, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo), δοκιμές διάρκειας 6 εβδομάδων σε μη ηλικιωμένους ενήλικες ασθενείς. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στις δοκιμές: 1) πληρούσαν τα κριτήρια DSM-IV περί σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής, όπως αυτά επιβεβαιώθηκαν από τη Δομημένη Κλινική Συνέντευξη για Διαταραχές DSM-IV, 2) είχαν συνολική βαθμολογία τουλάχιστον 60 στην Κλίμακα Θετικού και Αρνητικού Συνδρόμου (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) και 3) παρουσίαζαν έκδηλα συμπτώματα διάθεσης όπως επιβεβαιώθηκε από βαθμολογία τουλάχιστον 16 στην Κλίμακα Αξιολόγησης Μανίας κατά Young (Young Mania Rating Scale, YMRS) και/ή στην Κλίμακα Αξιολόγησης 21 κατά Hamilton για την Κατάθλιψη (Hamilton Rating Scale 21 for Depression, HAM-D 21). Ο πληθυσμός συμπεριελάμβανε ασθενείς που έπασχαν από σχιζοσυναισθηματικούς διπολικούς και καταθλιπτικούς τύπους. Στη μία από αυτές τις δοκιμές, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα σε 211 ασθενείς που έλαβαν ευέλικτες δόσεις παλιπεριδόνης (3-12 mg μία φορά την ημέρα). Στην άλλη δοκιμή, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα σε 203 ασθενείς που έλαβαν ένα από δύο επίπεδα δόσης παλιπεριδόνης: 6 mg με δυνατότητα μείωσης στα 3 mg ($n = 105$) ή 12 mg με δυνατότητα μείωσης στα 9 mg ($n = 98$) μία φορά την ημέρα. Και στις δύο μελέτες συμπεριελήφθησαν ασθενείς που λάμβαναν παλιπεριδόνη είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με σταθεροποιητές της διάθεσης και/ή αντικαταθλιπτικά. Η χορήγηση της δόσης γινόταν το πρωί, ανεξάρτητα από τα γεύματα. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε σύμφωνα με την κλίμακα PANSS.

Η ομάδα παλιπεριδόνης στη μελέτη ευέλικτης δόσης (όπου οι δόσεις κυμαίνονταν μεταξύ 3 και 12 mg/ημέρα, με μέση ισοδύναμη δόση των 8,6 mg/ημέρα) και η ομάδα υψηλότερης δόσης παλιπεριδόνης της μελέτης 2 επιπέδων δόσης (12 mg/ημέρα με δυνατότητα μείωσης στα 9 mg/ημέρα) ήταν και οι δύο ανώτερες σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου, στην κλίμακα PANSS στις 6 εβδομάδες. Στην ομάδα χαμηλότερης δόσης της μελέτης 2 επιπέδων δόσης (6 mg/ημέρα με δυνατότητα μείωσης στα 3 mg/ημέρα), η παλιπεριδόνη δεν ήταν σημαντικά διαφορετική από το εικονικό φάρμακο (placebo) όπως μετρήθηκε με την PANSS. Λίγοι μόνον ασθενείς έλαβαν τη δόση των 3 mg και στις δύο μελέτες και η αποτελεσματικότητα της δόσης αυτής δεν κατέστη δυνατό να επιβεβαιωθεί. Στατιστικώς ανώτερες βελτιώσεις στα συμπτώματα μανίας, όπως αυτά μετρήθηκαν με την κλίμακα YMRS (δευτερεύουσα κλίμακα αποτελεσματικότητας), παρατηρήθηκαν σε ασθενείς από τη μελέτη ευέλικτης δόσης και την υψηλότερη δόση παλιπεριδόνης στη δεύτερη μελέτη.

Συναξιολογώντας τα αποτελέσματα των δύο μελετών (συγκεντρωτικά δεδομένα μελέτης), η παλιπεριδόνη βελτίωσε τα ψυχωσικά και μανιακά συμπτώματα της σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής στο καταληκτικό σημείο σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (placebo), όταν χορηγήθηκε είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με σταθεροποιητές της διάθεσης και/ή

αντικαταθλιπτικά. Ωστόσο, συνολικά το μέγεθος της επίδρασης που παρατηρήθηκε με τις κλίμακες PANSS και YMRS στη μονοθεραπεία ήταν μεγαλύτερο από εκείνο που παρατηρήθηκε με συγχορήγηση αντικαταθλιπτικών και/ή σταθεροποιητών της διάθεσης. Επιπρόσθετα, στο συγκεντρωτικό πληθυσμό, η παλιπεριδόνη δεν ήταν αποτελεσματική στους ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα σταθεροποιητές της διάθεσης και αντικαταθλιπτικά όσον αφορά στα ψυχωσικά συμπτώματα, αλλά αυτός ο πληθυσμός ήταν μικρός (30 άτομα με απόκριση στην ομάδα της παλιπεριδόνης και 20 άτομα με απόκριση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Επιπλέον, στη μελέτη SCA-3001 στον πληθυσμό ITT η επίδραση στα ψυχωσικά συμπτώματα όπως μετρήθηκε με την κλίμακα PANSS ήταν σαφώς λιγότερο εμφανής και δεν έφτασε τη στατιστική σημαντικότητα για ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα σταθεροποιητές της διάθεσης και/ή αντικαταθλιπτικά. Δεν καταδείχθηκε η επίδραση της παλιπεριδόνης στα καταθλιπτικά συμπτώματα σε αυτές τις μελέτες, αλλά έχει καταδειχθεί σε μια μακροπρόθεσμη μελέτη με το παρατεταμένης δράσης ενέσιμο σκεύασμα της παλιπεριδόνης (περιγράφεται παρακάτω σε αυτήν την ενότητα).

Μια εξέταση των υποομάδων του πληθυσμού δεν απεκάλυψε τυχόν ενδείξεις διαφορικής απόκρισης βάσει φύλου, ηλικίας ή γεωγραφικής περιοχής. Δεν υπήρχαν επαρκή δεδομένα για τη διερεύνηση τυχόν διαφορικών επιπτώσεων βάσει φυλής. Επίσης, η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε και μέσω υπολογισμού της απόκρισης στη θεραπεία (που ορίζεται ως μείωση στη συνολική βαθμολογία στην κλίμακα PANSS $\geq 30\%$ και στη βαθμολογία CGI-C ≤ 2) ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο.

Μελέτες Σχιζοσυναισθηματικής Διαταραχής: Πρωτεύουσα Παράμετρος Αποτελεσματικότητας, Μεταβολή συνολικής βαθμολογίας από την έναρξη στην κλίμακα PANSS από τις μελέτες R076477-SCA-3001 και R076477-SCA-3002: Ομάδα ανάλυσης με Πρόθεση για Θεραπεία (intent-to-treat)				
	Εικονικό φάρμακο	Παλιπεριδόνη χαμηλότερη δόση (3-6 mg)	Παλιπεριδόνη υψηλότερη δόση (9-12 mg)	Παλιπεριδόνη ευέλικτη δόση (3-12 mg)
R076477-SCA-3001 Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη (SD) Μέση μεταβολή (SD) P-value (έναντι Εικονικού φαρμάκου) Διαφορά μέσων ελαχίστων τετραγώνων (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 Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη (SD) Μέση μεταβολή (SD) P-value (έναντι Εικονικού φαρμάκου) Διαφορά μέσων ελαχίστων τετραγώνων (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)

Σημείωση: Η αρνητική μεταβολή στη βαθμολογία είναι ενδεικτική βελτίωσης. LOCF = Last Observation Carried Forward (Πρώθηση τελευταίας παρατήρησης).

Μελέτες Σχιζοσυναισθηματικής Διαταραχής: Δευτερεύουσα παράμετρος αποτελεσματικότητας, Ποσοστό ασθενών που ανταποκρίθηκαν στο καταληκτικό σημείο LOCF: Μελέτες R076477-3001 και R076477-SCA-3002: Ομάδα ανάλυσης με Πρόθεση για Θεραπεία (intent-to-treat)				
	Εικονικό φάρμακο	Παλιπεριδόνη χαμηλότερη δόση (3-6 mg)	Παλιπεριδόνη υψηλότερη δόση (9-12 mg)	Παλιπεριδόνη ευέλικτη δόση (3-12 mg)
R076477-SCA-3001				
N	107	104	98	
Απόκριση, n (%)	43 (40,2)	59 (56,7)	61 (62,2)	
Μη απόκριση, n (%)	64 (59,8)	45 (43,3)	37 (37,8)	
P-value (έναντι εικονικού φαρμάκου)	--	0,008	0,001	
R076477-SCA-3002				
N	93			210
Απόκριση, n (%)	26 (28,0)			85 (40,5)
Μη απόκριση, n (%)	67 (72,0)			125 (59,5)
P-value (έναντι Εικονικού φαρμάκου)	--			0,046

Η απόκριση ορίζεται ως η μείωση από την έναρξη στη συνολική βαθμολογία στην κλίμακα PANSS $\geq 30\%$ και στη βαθμολογία CGI-C ≤ 2

Σε μία μακροπρόθεσμη δοκιμή που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει τη διατήρηση της επίδρασης, η παρατεταμένης δράσης ενέσιμη σύνθεση της παλιπεριδόνης ήταν σημαντικά περισσότερο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο στη διατήρηση του ελέγχου των συμπτωμάτων και στην καθυστέρηση της υποτροπής των ψυχωσικών, μανιακών και καταθλιπτικών συμπτωμάτων της σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής. Μετά την επιτυχή θεραπεία για ένα οξύ ψυχωσικό ή σχετιζόμενο με τη διάθεση επεισόδιο για 13 εβδομάδες και σταθεροποίηση για επιπλέον 12 εβδομάδες με την παρατεταμένης δράσης ενέσιμη σύνθεση της παλιπεριδόνης (σε δόσεις που κυμαίνονταν από 50 έως 150 mg), στη συνέχεια οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μια 15-μηνη διπλά τυφλή περίοδο της μελέτης για την πρόληψη της υποτροπής είτε συνεχίζοντας με την παρατεταμένης δράσης ενέσιμη σύνθεση της παλιπεριδόνης είτε με εικονικό φάρμακο μέχρι να παρουσιάσουν υποτροπή σχιζοσυναισθηματικών συμπτωμάτων. Η μελέτη κατέδειξε σημαντικά μεγαλύτερο χρόνο μέχρι την υποτροπή σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με την παρατεταμένης δράσης ενέσιμη σύνθεση της παλιπεριδόνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την παλιπεριδόνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία σχιζοσυναισθηματικών διαταραχών. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

Η αποτελεσματικότητα της παλιπεριδόνης στη θεραπεία της σχιζοφρένειας σε εφήβους μεταξύ 12 και 14 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Η αποτελεσματικότητα της παλιπεριδόνης σε εφήβους ασθενείς με σχιζοφρένεια (παλιπεριδόνη N = 149, εικονικό φάρμακο N = 51) μελετήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη 6 εβδομάδων όπου χρησιμοποιήθηκε σχεδιασμός σταθερής δόσης βάσει βάρους για τις ομάδες θεραπείας, με εύρος δόσης 1,5 mg/ημέρα έως 12 mg/ημέρα. Οι ασθενείς

ήταν ηλικίας 12-17 ετών και πληρούσαν τα κριτήρια του DSM-IV για σχιζοφρένεια. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με χρήση της PANSS. Η μελέτη αυτή κατέδειξε την αποτελεσματικότητα της ομάδας μεσαίας δόσης της παλιπεριδόνης σε έφηβους ασθενείς με σχιζοφρένεια. Δευτερεύουσα ανάλυση ανά δόση κατέδειξε την αποτελεσματικότητα των δόσεων 3 mg, 6 mg και 12 mg με χορήγηση μία φορά την ημέρα.

Μελέτη Εφήβων με Σχιζοφρένεια: R076477-PSZ-3001: 6-εβδομάδων, σταθερής δόσης, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο Ομάδα Ανάλυσης με Πρόθεση για Θεραπεία (Intent-to-Treat). Μεταβολή του καταληκτικού σημείου LOCF από την έναρξη				
	Εικονικό φάρμακο N=51	Παλιπεριδόνη Χαμηλή Δόση 1,5 mg N=54	Παλιπεριδόνη Μεσαία Δόση 3 ή 6 mg* N=48	Παλιπεριδόνη Υψηλή Δόση 6 ή 12 mg** N=47
Μεταβολή στη βαθμολογία PANSS				
Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη (SD)	90,6 (12,13)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)
Μέση μεταβολή (SD)	-7,9 (20,15)	-9,8 (16,31)	-17,3 (14,33)	-13,8 (15,74)
P-value (έναντι Εικονικού φαρμάκου)		0,508	0,006	0,086
Διαφορά μέσω ελαχίστων τετραγώνων (SE)		-2,1 (3,17)	-10,1 (3,27)	-6,6 (3,29)
Ανάλυση ανταπόκρισης				
Ανταπόκριση, n (%)	17 (33,3)	21 (38,9)	31 (64,6)	24 (51,1)
Μη ανταπόκριση, n (%)	34 (66,7)	33 (61,1)	17 (35,4)	23 (48,9)
P value (έναντι Εικονικού φαρμάκου)		0,479	0,001	0,043

Η απόκριση ορίζεται ως η μείωση από την έναρξη στη συνολική βαθμολογία της κλίμακας PANSS $\geq 20\%$

Σημείωση: Αρνητική μεταβολή στη βαθμολογία υποδεικνύει βελτίωση. LOCF = last observation carried forward (προώθηση τελευταίας παρατήρησης).

* Ομάδα μεσαίας δόσης: 3 mg για ασθενείς < 51 kg, 6 mg για ασθενείς ≥ 51 kg

** Ομάδα υψηλής δόσης: 6 mg για ασθενείς < 51 kg, 12 mg για ασθενείς ≥ 51 kg

Η αποτελεσματικότητα της παλιπεριδόνης σε ένα εύλογο εύρος δόσης 3 mg έως 9 mg/ημέρα σε έφηβους ασθενείς (12 ετών και μεγαλύτερους) με σχιζοφρένεια (παλιπεριδόνη N = 112, αριπιπραζόλη N = 114) αξιολογήθηκε επίσης σε μία τυχαίοποιημένη διπλά-τυφλή ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη που συμπεριέλαβε μία 8 εβδομάδων, διπλά-τυφλή σε οξεία φάση και μία 18 εβδομάδων, διπλά-τυφλή σε φάση συντήρησης. Οι μεταβολές στη συνολική βαθμολογία PANSS από την αρχική τιμή την Εβδομάδα 8 και την Εβδομάδα 26 ήταν αριθμητικά παρόμοιες μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων της παλιπεριδόνης και της αριπιπραζόλης. Επιπρόσθετα, η διαφορά στο ποσοστό των ασθενών με βελτίωση $\geq 20\%$ στη συνολική βαθμολογία PANSS την εβδομάδα 26 ανάμεσα στις δύο θεραπευτικές ομάδες ήταν αριθμητικά παρόμοια.

Μελέτη Εφήβων με Σχιζοφρένεια: R076477-PSZ-3003: 26-εβδομάδων, ευέλικτης δόσης, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο Ομάδα Ανάλυσης με Πρόθεση για Θεραπεία (Intent-to-Treat). Μεταβολή του καταληκτικού σημείου LOCF από την έναρξη		
	Παλιπεριδόνη 3-9 mg N=112	Αριπιπραζόλη 5-15 mg N=114
Μεταβολή στη βαθμολογία PANSS 8 εβδομάδες, σημείο οξείας φάσης Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη (SD) Μέση μεταβολή (SD) P-value (έναντι αριπιπραζόλης) Διαφορά Μέσων Ελαχίστων Τετραγώνων (SE)	89,6 (12,22) -19,3 (13,80) 0,935 0,1 (1,83)	92,0 (12,09) -19,8 (14,56)
Μεταβολή στη βαθμολογία PANSS τελικό σημείο 26 εβδομάδων Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη (SD) Μέση μεταβολή (SD) P-value (έναντι αριπιπραζόλης) Διαφορά Μέσων Ελαχίστων Τετραγώνων (SE)	89,6 (12,22) -25,6 (16,88) 0,877 -0,3 (2,20)	92,0 (12,09) -26,8 (18,82)
Ανάλυση Ανταπόκρισης τελικό σημείο 26 εβδομάδων Ανταπόκριση, n (%) Μη ανταπόκριση, n (%) P value (έναντι αριπιπραζόλης)	86 (76,8) 26 (23,2) 0,444	93 (81,6) 21 (18,4)

Η απόκριση ορίζεται ως η μείωση από την έναρξη στη συνολική βαθμολογία στην κλίμακα PANSS \geq 20%
Σημείωση: Αρνητική μεταβολή στη βαθμολογία υποδεικνύει βελτίωση. LOCF = last observation carried forward (προώθηση τελευταίας παρατήρησης).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της παλιπεριδόνης, μετά από χορήγηση της παλιπεριδόνης, είναι ανάλογη της δόσης, εντός του διαθέσιμου δοσολογικού εύρους.

Απορρόφηση

Μετά από εφάπαξ χορήγηση, η παλιπεριδόνη εμφανίζει ένα σταδιακά αυξανόμενο ρυθμό απελευθέρωσης, οδηγώντας σε μια σταθερή αύξηση των επιπέδων πλάσματος της παλιπεριδόνης μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος (C_{max}) περίπου στις 24 ώρες από τη χορήγηση. Με την

εφάπαξ καθημερινή χορήγηση της παλιπεριδόνης, σταθερές συγκεντρώσεις της παλιπεριδόνης επιτυγχάνονται μετά από 4-5 ημέρες χορήγησης στους περισσότερους ασθενείς.

Η παλιπεριδόνη είναι ο ενεργός μεταβολίτης της ρισπεριδόνης. Τα χαρακτηριστικά της απελευθέρωσης των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης παλιπεριδόνης έχουν ως αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση των διακυμάνσεων μεταξύ μέγιστης-ελάχιστης συγκέντρωσης, συγκριτικά με αυτά που παρατηρούνται με την άμεσης απελευθέρωσης ρισπεριδόνη (δείκτης διακύμανσης 38% έναντι 125%).

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

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

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός και απομάκρυνση

Μία εβδομάδα μετά την χορήγηση μίας εφάπαξ από στόματος δόσης 1 mg άμεσης αποδέσμευσης ^{14}C -παλιπεριδόνης, το 59% της δόσης απεκκρίθηκε αναλλοίωτο στα ούρα, υποδεικνύοντας ότι η παλιπεριδόνη δεν μεταβολίζεται εκτενώς από το ήπαρ. Περίπου το 80% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και το 11% στα κόπρανα. Τέσσερις μεταβολικές οδοί έχουν αναγνωριστεί *in vivo*, καμία από τις οποίες δεν αντιστοιχούσε σε περισσότερο από 6,5% της δόσης: αποαλκυλίωση, υδροξυλίωση, αφυδρογόνωση και εκτομή της βενζισοξαζόλης. Μολονότι οι *in vitro* μελέτες έδειξαν κάποια συμμετοχή του CYP2D6 και του CYP3A4 στο μεταβολισμό της παλιπεριδόνης, δεν υπάρχουν αποδείξεις *in vivo* ότι τα ισοένζυμα αυτά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της παλιπεριδόνης. Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν έδειξαν κάποια ορατή διαφορά στη φαινόμενη κάθαρση της παλιπεριδόνης, μετά από χορήγηση της παλιπεριδόνης, μεταξύ των ατόμων που μεταβολίζουν εκτενώς και αυτών που μεταβολίζουν περιορισμένα τα υποστρώματα του ενζύμου CYP2D6. *In vitro* μελέτες σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμακά έδειξαν ότι η παλιπεριδόνη δεν αναστέλλει σημαντικά το μεταβολισμό φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450, περιλαμβανομένων των CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 και CYP3A5. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την οριστική απέκκριση της παλιπεριδόνης είναι περίπου 23 ώρες.

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηλικιωμένοι

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

Έφηβοι

Η συστηματική έκθεση παλιπεριδόνης σε έφηβους ασθενείς (ηλικίας 15 ετών και άνω) ήταν συγκρίσιμη με αυτή των ενηλίκων. Σε έφηβους με βάρος < 51 kg, παρατηρήθηκε 23% υψηλότερη έκθεση σε σύγκριση με εφήβους με βάρος ≥ 51 kg. Η ηλικία από μόνη της δεν επηρέασε την έκθεση στην παλιπεριδόνη.

Φυλή

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν ανέδειξε σχετικές με τη φυλή διαφορές στη φαρμακοκινητική της παλιπεριδόνης μετά από τη χορήγηση της παλιπεριδόνης.

Φύλο

Η φαινόμενη κάθαρση της παλιπεριδόνης μετά από χορήγηση της παλιπεριδόνης είναι περίπου 19% χαμηλότερη στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες. Η διαφορά αυτή οφείλεται κατά ένα μεγάλο μέρος στις διαφορές στην άλιπη μάζα σώματος και στην κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Κάπνισμα

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων παλιπεριδόνης σε αρουραίους και σκύλους κατέδειξαν κυρίως φαρμακολογικές επιδράσεις, όπως καταστολή και επαγόμενες από την προλακτίνη επιπτώσεις στους μαζικούς αδένες και στα γεννητικά όργανα. Η παλιπεριδόνη δεν ήταν τερατογόνος στους αρουραίους και στα κουνέλια. Σε μελέτες αναπαραγωγής αρουραίων με χρήση ρισπεριδόνης, η οποία μετατρέπεται εκτεταμένα σε παλιπεριδόνη στους αρουραίους και στον άνθρωπο, παρατηρήθηκε μια μείωση στο βάρος γέννησης και στην επιβίωση των απογόνων. Άλλοι ανταγωνιστές της ντοπαμίνης, όταν χορηγήθηκαν σε κυοφορούντα ζώα, προκάλεσαν αρνητικές επιδράσεις στη μάθηση και στην κινητική ανάπτυξη των απογόνων. Η παλιπεριδόνη δεν ήταν γονοτοξική σε μια σειρά δοκιμασιών. Σε μελέτες καρκινογένεσης με από στόματος χορήγηση

ρισπεριδόνης σε αρουραίους και ποντίκια, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα αδενώματα της υπόφυσης (ποντίκια), στα αδενώματα της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος (αρουραίοι) και στα αδενώματα των μαζικών αδένων (και στα δύο είδη). Οι όγκοι αυτοί μπορεί να αποδοθούν στον παρατεταμένο ανταγωνισμό της ντοπαμίνης στους D2-υποδοχείς και στην υπερπρολακτιναιμία. Η σημασία των ευρημάτων για τους όγκους στα τρωκτικά αναφορικά με τον κίνδυνο στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

Σε μία μελέτη νεανικής τοξικότητας 7 εβδομάδων σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε από στόματος παλιπεριδόνη σε δόσεις έως 2,5 mg/kg/ημέρα, οι οποίες ισοδυναμούν με έκθεση περίπου ίση με την κλινική έκθεση βάσει του AUC, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη, τη σεξουαλική ωρίμανση και την αναπαραγωγική απόδοση. Η παλιπεριδόνη δεν επηρέασε τη νευροσυμπεριφορική ανάπτυξη σε άρρενες σε δόσεις έως 2,5 mg/kg/ημέρα. Στα 2,5 mg/kg/ημέρα στα θηλυκά, παρατηρήθηκε μία επίδραση στη μάθηση και τη μνήμη. Η επίδραση αυτή δεν παρατηρήθηκε έπειτα από τη διακοπή της θεραπείας. Σε μία μελέτη νεανικής τοξικότητας 40 εβδομάδων σε σκύλους με από στόματος δόσεις ρισπεριδόνης (η οποία μετατρέπεται εκτεταμένα σε παλιπεριδόνη) έως 5 mg/kg/ημέρα, οι επιδράσεις στη σεξουαλική ωρίμανση, την ανάπτυξη των μακρών οστών και την πυκνότητα του μηριαίου οστού σε μέταλλα παρατηρήθηκαν από τριπλάσια κλινική έκθεση βάσει του AUC.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Πολυαιθυλενογλυκόλη
Βουτυλοϋδροξυτολουόλιο
Ποβιδόνη
Νάτριο χλωριούχο
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Μαγνήσιο στεατικό
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Κυτταρίνη οξική

Επικάλυψη

Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Τάλκης
Προπυλενογλυκόλη
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172) – μόνο για τα δισκία 6 mg
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) – μόνο για τα δισκία 9 mg

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
Προπυλενογλυκόλη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.
Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάτρητη κυψέλη μίας δόσης (OPA/Alu/PVC//Alu): 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 98x1, 112x1, 196x1 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης, σε ένα κουτί.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.
Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem,
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

39756/09-04-2019

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 9 Απριλίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ